

DER INTRANASALE TRH - TEST
EINE STUDIE ÜBER
TSH - UND PROLAKTIN - STIMULATION

CHRISTA SOMMERBURG

1985

Duss München

Aus der II. Medizinischen Klinik,
Klinikum Großhadern der Universität München

Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner

DER INTRAVASALE TRH-TEST

Eine Studie über TSH- und Prolaktin-Stimulation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christa Sommerburg
aus München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: P.D. Dr. D. Jüngst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Paumgartner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.1985

DANKSAGUNG

Herrn P.D. Dr. Jüngst von der Medizinischen Klinik II (Vorstand:
Professor Dr. Paumgartner) und Herrn Dr. Braun vom
Klinisch-Chemischen Institut (Vorstand: Professor Dr. Knedel)
des Klinikums Großhadern bin ich für ihre Unterstützung und
ihre Anregungen zu meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	8
III. FRAGESTELLUNG	16
IV. UNTERSUCHTES PATIENTENKOLLEKTIV	19
V. MATERIAL UND METHODIK	21
VI. ERGEBNISSE	23
A. Intraindividuelle Vergleichsstudie	23
B. Klinisch-diagnostische Studie	60
VII. DISKUSSION	67
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	77
IX. LITERATURVERZEICHNIS	79



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0098

I. EINLEITUNG

Seit Anfang der 60iger Jahre haben die Kenntnisse über die TSH-regulierenden Faktoren des Hypothalamus an Bedeutung gewonnen. Bahnbrechend waren die Untersuchungen von Schally (31) und Guillemin (21), als es ihnen 1969 gelang, eine Reihe von hypothalamischen Releasing- und Releasing-Inhibiting-Faktoren zu isolieren und ihre Struktur aufzuklären.

Schon lange war bekannt, daß der Hypothalamus die TSH-Freisetzung aus der Hypophyse steuert. Erste Hinweise auf eine TSH-regulierende Substanz im Hypothalamus ergaben Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen vor ca. 20 Jahren (31, 33). Ziel intensiver Forschung wurde in der folgenden Zeit die Analyse und Extraktion dieser Substanz. Die Strukturaufklärung gelang in mühevoller Arbeit 1969 an tausenden von Hypothalamusfragmenten verschiedener Tierspezies (12, 63, 80). Kurze Zeit später waren mehrere Arbeitsgruppen fast gleichzeitig erfolgreich in der Totalsynthese des Thyreotropen Releasing-Hormons (4, 22, 23, 25, 30, 94). Das TRH war damit das erste hypophyseotrope Hormon, das als chemisch reine Substanz voll synthetisch hergestellt werden konnte.

Es handelt sich um ein Kleinmolekulares Tripeptid mit der chemischen Formel L-Pyroglutamyl-L-Histidyl-L-Prolinamid (11), dem Molekulargewicht von 362 und der Summenformel $C_{16}H_{22}N_6O_4$. Die biologische Halbwertszeit des Hormons beträgt nur wenige Minuten.

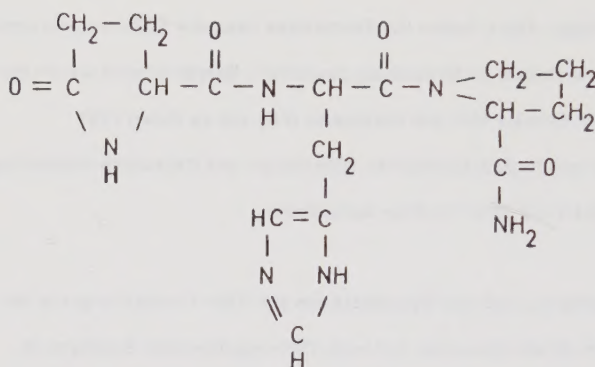


Abbildung 1:
Die Strukturformel von TRH

Die chemische Herstellung von TRH machte dieses Hormon in breitem Rahmen der klinischen Forschung zugänglich. Im Mittelpunkt stand dabei die Untersuchung der Physiologie und der klinischen Anwendungsmöglichkeiten von synthetischem TRH. Experimentelle Untersuchungen zeigten, daß sich das synthetische TRH weder in den chemischen noch physiologischen und biologischen Eigenschaften von natürlichem TRH unterscheidet (6, 63).

Das im Hypothalamus synthetisierte TRH kann auch in fast allen anderen Hirnabschnitten nachgewiesen werden. Etwa 75% der TRH-Konzentration findet sich im ZNS außerhalb des Hypothalamus (17, 42). Außerdem läßt es sich im Gastrointestinaltrakt, in den Langerhans'schen Inseln, im Genitalbereich sowie in Plazenten von Säugetieren nachweisen (41). Die Bedeutung des TRH als Transmittersubstanz wird diskutiert (41).

Das auf neurale Reize hin freigesetzte TRH wird über das portale Hypophysenpfortadersystem zum Hypophysenvorderlappen transportiert, wo es über eine Aktivierung des Enzyms Adenylcyclase und über die Wirkung des second-messenger cAMP zu einer Stimulation der TSH-Abgabe und TSH-Synthese in den basophilen HVL-Zellen kommt.

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon TSH gehört zu der Gruppe der Glycoprotein-Hormone. Das Hormon besteht aus zwei Untereinheiten, wobei der Peptidanteil aus einer alpha- und beta-Kette aufgebaut ist. Beide Ketten sind jede für sich allein biologisch ineffektiv.

Das TSH nimmt in der Regulation der Homöostase der Serumspiegel von Schilddrüsenhormonen eine zentrale Stellung ein. Unter der Einwirkung von TSH kommt es in der Schilddrüse zu einer Steigerung der Schilddrüsendurchblutung und zu einer Zunahme der Stoffwechselaktivität. In spezifischer Weise stimuliert TSH den Radiojodumsatz der Schilddrüse und die Zunahme der Biosynthese von T_3 und T_4 sowie deren Sekretion.

Stoffwechselaktives T_3 und T_4 , das heißt nicht proteingebundenes T_3 und T_4 , wirken als Rückkopplungshemmer ihrer eigenen Biosynthese überwiegend auf hypophysärer Ebene (75, 84). Ob gleichzeitig die TRH-Freisetzung im Hypothalamus im Sinn einer negativen Rückkopplung durch T_3 und T_4 beeinflusst wird, ist nicht ganz geklärt (41).

Regulierte Größe ist jedoch stets der Spiegel an freien Schilddrüsenhormonen im Blut; sinkt er unter die Norm ab, so kommt es zu einer verstärkten TSH-Inkretion, während ein Anstieg über die Norm die TSH-Inkretion über den Mechanismus der Feed-back-Hemmung reduziert.

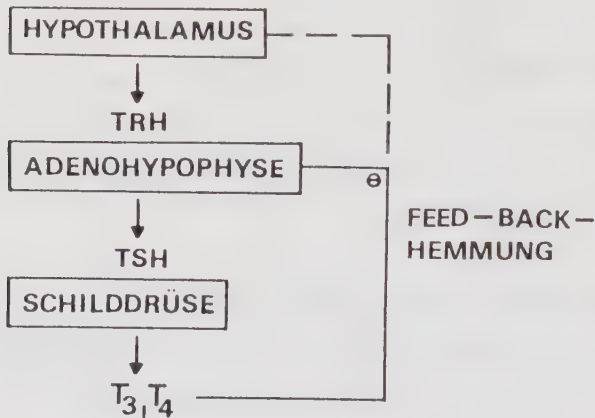


Abbildung 2:

Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

TRH stimuliert aber nicht nur die TSH-Sekretion, sondern ist zugleich der aktivste bekannte Stimulator der Prolaktinsekretion. Mit der Entwicklung von sensitiven und spezifischen radioimmunologischen Methoden zur quantitativen Prolaktin-Bestimmung konnte eine TRH-induzierte Freisetzung von Prolaktin nachgewiesen werden (7, 14, 39, 44, 48, 70, 91).

Prolaktin, ein eigenständiges, vom Wachstumshormon STH chemisch und immunologisch sich abgrenzendes Proteo-Hormon (56), besteht aus 198 Aminosäuren mit dem Molekulargewicht von etwa 22.000 (82).

Prolaktin wird in den acidophilen Zellen der Adenohypophyse gebildet und hat bei den Primaten in erster Linie eine mammotrope Wirkung.

Im Gegensatz zu allen anderen Hypophysenvorderlappenhormonen unterliegt die Prolaktin-Sekretion normalerweise einem tonisch hemmenden Effekt des auf der Höhe der Eminentia medialis frei gesetzten Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF) (58, 59, 73, 100). TRH überspielt die Kontrolle von PIF und führt über einen direkten Angriff an der Prolaktinzelle selbst zu einer sehr starken Prolaktinliberation. TRH ist aber nicht identisch mit dem Prolaktin-Releasing-Hormon.

Weitere Untersuchungen mit TRH zeigten keine signifikanten Änderungen der radioimmunologisch meßbaren Plasmaspiegel von ACTH, STH, LH, FSH und Cortisol bei Stoffwechselgesunden (1, 77). Dahingegen führte die Applikation von TRH bei Patienten mit Akromegalie (18, 40), Niereninsuffizienz (27) Lebererkrankungen, Anorexia nervosa und Depression zu einer signifikanten STH-Freisetzung. Paradoxe ACTH-Erhöhungen durch TRH beobachtete man beim Morbus Cushing und beim Nelson-Syndrom (52).

Als physiologischer Stimulator der TSH-Freisetzung aus der Hypophyse hat das TRH breite Anwendung und einen festen Platz in der Diagnostik von Schilddrüsen- und Hypothalamus- Hypophysen-Erkrankungen gefunden. Die klinische Einführung des TRH in Kombination mit der Entwicklung eines spezifischen Radioimmunoassays für die TSH-Bestimmung erweiterte die diagnostischen Möglichkeiten zur Prüfung der thyreotropen Kapazität des HVL und der Integrität des Regelkreises der Schilddrüsenfunktion. Der TRH-Test ist der empfindlichste heute zur Verfügung stehende Test zur Erfassung verschiedener Schilddrüsenfunktionszustände wie primärer Über- und Unterfunktion. Darüberhinaus erlaubt der TRH-Test die Differenzierung zwischen hypophysären und hypothalamisch bedingten sekundären Hypothyreosen (21, 69).

Die Überlegenheit des TRH-Testes beruht einerseits darauf, daß es sich beim TRH um einen endogenen Indikator der Schilddrüsenregulation handelt und zum anderen, daß dieser Test keine Absolutwerte verlangt, sondern als qualitativer Test eine sichere klinische Aussage erlaubt.

Bei intaktem Regelkreis steigt das TSH nach TRH-Gabe auf ein mehrfaches des Ausgangswertes an (68). Ein Anstieg über die Norm findet sich bei hypothalamischen Hypothyreosen und bei subklinischen Hypothyreosen, während bei allen Formen der Hyperthyreose und auch unter gut eingestellter Hormontherapie einer blanden Struma der TSH-Anstieg ausbleibt (67). Die Domäne des TRH-Testes liegt aber wohl unbestritten in der Erfassung klinisch symptomloser und in den Hormonkonzentrationen im Serum noch unauffälliger Hyperthyreosen sowie im sicheren Ausschluß einer hyperthyreoten Stoffwechsellage.

II. LITERATURÜBERSICHT

Die Strukturaufklärung des TRH 1969 und seine Vollsynthese 1970 waren die Voraussetzungen für die großtechnische Herstellung von TRH. Als erstes hypophyseotrope Hormon stand TRH damit der klinischen Forschung zur Verfügung.

Erste Arbeiten über die Wirkung von TRH beschäftigten sich mit dem Sekretionsmuster von TSH (20, 33, 35, 67). Alle Untersuchungen an Stoffwechselgesunden führten zu einer hochsignifikanten Freisetzung von TSH. Insbesondere über die intravenöse Applikationsform von TRH liegen seit 1970 weit über tausend Publikationen vor (1, 35, 67, 95).

Der Verlauf der TSH-Sekretion nach intravenöser TRH-Injektion zeigt eine Gipfelsekretion zwischen 15 und 30min. (20, 34, 38, 53, 61, 85) mit folgendem stetigem Abfall der TSH-Werte und Erreichen der Basalwerte nach 1 bis 4 Stunden (1, 19, 34, 61, 70, 85). Die TSH-Sekretion ist außerdem abhängig von der verabreichten TRH-Dosis (29, 32, 33, 85). Im Bereich zwischen 6, 25µg und 400µg verabreichtem TRH zeigt sich eine nahezu lineare Abhängigkeit, während höhere Dosierungen zu keiner signifikanten Mehrsekretion führen. Maximale TSH-Sekretionsraten werden mit einer Bolusinjektion von 400µg TRH intravenös erreicht. Von den peripheren Schilddrüsenparametern wird T_4 durch den kurzzeitigen TSH-Anstieg nur wenig beeinflusst (38, 77), während T_3 einen signifikanten Anstieg zeigt (41, 54, 77).

Studien über die Abhängigkeit des TSH-Anstiegs vom Alter und Geschlecht bei Normalpersonen beschreiben eine signifikant höhere TSH-Ausschüttung bei Frauen als bei Männern im i.v.-TRH-Test (57, 66, 67, 78, 85, 86, 92).

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß ältere Männer im Vergleich zu jüngeren Männern mit einer geringeren TSH-Ausschüttung reagieren (10, 85, 86); aber auch ältere Frauen können in verminderter Weise reagieren (97).

Untersuchungen von Lemarchant-Beraud (55) fanden bei Frauen in der Proliferationsphase höhere TSH-Gipfel als in der Lutealphase.

Neben beträchtlichen intra- und interindividuellen Schwankungen (67, 79, 85) sind die TSH-Werte von radioimmunologischen Bestimmungsmethoden, insbesondere den hierbei verwendeten Standards und Anti-TSH-Seren abhängig.

Angaben über die Nebenwirkungen beim intravenösen TRH-Test schwanken in der Literatur zwischen 40% und 70% (1, 34). Die Symptome reichen von leichten Kopfschmerzen, Übelkeit und Brechreiz, Schwindelgefühlen sowie Wärme- und Hitzeempfindungen im Bereich des Abdomens und Gesichts bis zum Harndrang und schweren Kreislaufkomplikationen (1, 28, 34). Die Nebenwirkungen treten dabei innerhalb einer Minute nach Injektion auf (1, 21, 33) und klingen durchschnittlich nach ein bis fünf Minuten wieder ab (33).

Blutdruckmessungen (1) zeigten in einem Teil der Fälle (17%) vorübergehende Druckerhöhungen nach TRH-Injektion. Toxische und allergische Erscheinungen wurden nicht beobachtet.

Synthetisches TRH führt aber auch bei oraler Gabe zu einer signifikanten Freisetzung von TSH (3, 8, 35, 67, 90, 93). Die Dosierungen sind aber 100- bis 400-fach höher als bei intravenöser Gabe um einen vergleichbaren Effekt zu erzielen (32, 74); wohl bedingt durch die Resorption und Verstoffwechselung im Gastrointestinaltrakt und der Leber. Studien über oral verabreichtes TRH in Dosen von 2,5mg bis 160mg führten zu einer maximalen TSH-Ausschüttung bei 80mg (74), die auch durch höhere Dosierungen nicht mehr steigerungsfähig war. Dosierungen von 40mg oralem TRH führten darüberhinaus zu einer konstanten PBI-Erhöhung (67). Während intravenös appliziertes TRH einen kurzzeitigen TSH-Anstieg verursacht, bewirkt oral verabreichtes TRH einen protrahierten TSH-Anstieg (26, 29) mit einem Sekretionsmaximum zwischen 1 Stunde und 3 Stunden und Abfall auf die Ausgangswerte nach 9 bis 10 Stunden (32, 65, 74, 88, 95). Der maximal erreichte Δ TSH-Wert ist beim oralen TRH-Test signifikant höher als bei intravenöser Injektion (74). Gleichzeitig kommt es bei oraler TRH-Gabe zu einer signifikanten Erhöhung der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin T_3 und Thyroxin T_4 (3,74,90,95) und zu einer Steigerung der J^{131} -Aufnahme in die Schilddrüse (3, 90). Nebenwirkungen beim oralen TRH-Test sind selten (32,95); die Angaben schwanken zwischen 0% und 5%. Wiederholte Anwendung von oralem TRH führte bei einigen Frauen gelegentlich zur Galactorrhoe (74).

Neben extrathyreoidalen Störfaktoren für den TRH-Test (5, 76, 99) sind fehlende oder subnormale TSH-Anstiege im intravenösen TRH-Test bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage bekannt; bei Euthyreose immerhin ein Anteil von 10% bis 28% (45). Dagegen beobachtet man weniger pathologische auf Hyperthyreose verdächtige Resultate bei oraler TRH-Gabe (37, 87, 89). Oral verabreichtes TRH vermag in einem Teil der Fälle von low- und non-Responders durch seine stimulationspotente und depotähnliche Wirkung die TSH-Ausschüttung zu stimulieren und vermindert damit die Zahl 'falsch negativer' Testergebnisse.

Durch die nachhaltigere TSH-Stimulation bei oraler Applikation verliert auch die Einhaltung des 2. Blutentnahmezeitpunktes an Bedeutung; die Variationstoleranz beträgt 15 min bis 30 min statt ca. 5 min beim i.v.-TRH-Test. In der Regel reicht eine Blutabnahme nach 3 Stunden, wobei nach Untersuchungen von Platzer et.al. (71) sogar auf die Bestimmung des TSH-Basalwertes verzichtet werden kann. Der orale TRH-Test erlaubt wegen seiner T_3 - und T_4 -Stimulation sowie der Radiojodaufnahme zusätzliche Aussagen über die thyreoidale Reserve (2, 3, 88, 90).

Ebenso wie beim oralen TRH-Test beobachtet man eine nachhaltige TSH-Stimulation bei intramuskulärer TRH-Injektion (2). Versuche von Azizi et.al. (2) über die Wirksamkeit von intramuskulär appliziertem TRH in einer Dosierung von 2mg zeigten TSH-Sekretionsverläufe mit einem Maximum nach 2 bis 3 Stunden und einem Abfall mit Erreichen der Basalwerte nach 24 Stunden. Gleichzeitig kam es zu einem signifikanten Anstieg der T_3 - und T_4 -Werte. Mit Ausnahme von leicht vorübergehendem Schwindel bei einigen Patienten während der ersten 5 min wurden keine weiteren Nebenwirkungen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse brachten die Untersuchungen von Nakagawa et.al. (64) über subkutane TRH-Injektion in einer Dosierung von 500µg. Dabei findet man maximal stimulierte TSH-Sekretionen zwischen 30 min und 150min; im Mittel nach 120min. Auch bei diesem Applikationsverfahren konnte ein signifikanter Anstieg der T_3 - und T_4 -Werte beobachtet werden. Berichte über Unverträglichkeiten bei subkutaner TRH-Injektion liegen nicht vor.

über die TRH-Gabe per infusionem liegen mehrere Veröffentlichungen vor (9, 13, 66). Übereinstimmend zeigt sich in allen Arbeiten ein biphasischer Verlauf der TSH-Freisetzung mit einem 1. Gipfel nach 40 min bis 45 min und einem 2. Anstieg nach 90 min mit Maximalwerten nach 160 min bis 180min. Der biphasische Verlauf der TSH-Sekretion wird mit dem Konzept des Vorhandenseins zweier hypophysärer Hormonpools für TSH erklärt:

1. ein sofort verfügbarer TSH-Pool und
2. bei länger dauernder Stimulation de novo synthetisiertes TSH (9, 13).

Während bei intravenöser TRH-Gabe nur die Freisetzung der alpha-Untereinheit von TSH beschrieben wird, ist bei kontinuierlicher Gabe per infusionem auch eine konstante Freisetzung der β -Untereinheit nachzuweisen (15, 51).

Frauen zeigten bei diesem Applikationsverfahren allgemein höhere TSH-Sekretionsspiegel als Männer. Darüberhinaus ließ sich ein Anstieg für zirkulierendes Trijodthyronin, beginnend nach 60 min bis 120 min und stetig ansteigend bis zum Ende der Infusion, beobachten (13). Unverträglichkeiten wurden nicht beschrieben.

Synthetisches TRH führt bei Stoffwechselgesunden neben der konstanten Freisetzung von TSH auch zu einer hochsignifikanten Prolaktinausschüttung (7, 43, 44). Die Prolaktinantwort ist im Vergleich zur TSH-Sekretion schneller und proportional größer (34, 74, 101). Bei Dosierungen von $6\mu\text{g}$ bis $100\mu\text{g}$ intravenös injiziertem TRH kommt es zu einem dosisabhängigen Prolaktinanstieg, der Maximalwerte bei einer Dosis von $100\mu\text{g}$ i.v. erreicht (43). Schon 5 min nach TRH-Injektion kommt es zu kontinuierlich ansteigenden Prolaktinwerten. Gipfelwerte werden nach 15 min bis 20 min erreicht (44) und fallen langsam in ca. 2 bis 4 Stunden (19) auf die Ausgangswerte zurück. Der basale Prolaktinspiegel sowie die Prolaktinwerte nach i.v.-TRH-Injektion waren bei Frauen signifikant höher als bei Männern (66).

Auch oral verabreichtes TRH führt zu einer hochsignifikanten nachweisbaren Prolaktinausschüttung. Dosisabhängigkeitsstudien mit Dosierungen von 2,5mg bis zu 160mg (74) oral appliziertem TRH zeigten maximal stimulierte Werte für Prolaktin mit 80mg TRH. Gipfelsekretionsraten wurden nach 1 bis 3 Stunden mit anschließendem Abfall auf die Ausgangswerte innerhalb 8 Stunden beobachtet (74). Darüberhinaus wurden bei oraler TRH-Gabe weniger Unterschiede in der Prolaktinantwort zwischen Männern und Frauen beobachtet (74). Bezüglich der höchst stimulierten Werte für Δ Prolaktin stimmen der orale und der intravenöse TRH-Test in ihren Ergebnissen weitgehend überein.

Untersuchungen mit konstanter TRH-Gabe per infusionem führten zu einem Anstieg der Prolaktin-Werte nach 10 min und einer maximalen Prolaktin-Freisetzung zwischen 30 min und 45 min (9, 13, 60, 66, 96). Anschließend kommt es zu einem stetigen Abfall der Prolaktinwerte auf ein gegenüber den Basalwerten erhöhtes Niveau (60) mit schnellem Abfall am Ende der Infusion (13). Im Gegensatz zu den Serum-TSH-Werten bei kontinuierlicher TRH-Gabe per infusionem beobachtet man bei Prolaktin keinen biphasischen Sekretionsverlauf (13, 60). Trotz anhaltender TRH-Stimulation kommt es zu einem 'Stop' in der Prolaktinantwort; wohl bedingt durch die Ausschöpfung und Reduktion des Prolaktin-Pools in den lactotrophen Zellen des HVL (96).

Dosisabhängigkeitsstudien beim TRH-Infusionsversuch führten bei Dosierungen zwischen 25ng TRH/min und 750ng/min (9, 13, 66) zu einer steigenden Prolaktinausschüttung. Frauen hatten im TRH-Infusionsversuch durchweg höhere Prolaktinspiegel als Männer (9, 66).

Erst in jüngerer Zeit wurde ein neues Applikationsverfahren zur TRH-Testung entwickelt: Der intranasale TRH-Test.

III. FRAGESTELLUNG

Die pernasale Verabreichung von Oligopeptiden wie Vasopressin und LH-RH hat sich in der Praxis bewährt und ist zu einem gängigen diagnostischen Verfahren geworden. Synthetisches TRH, ebenfalls ein Oligopeptid, steht derzeit in verschiedenen Applikationsformen zur Verfügung (1, 2, 32, 46, 64, 67, 74, 85, 88, 96). In der Routine der Schilddrüsendiagnostik hat sich der intravenöse TRH-Kurztest in einer Dosierung von 200 µg (in Europa) bzw. 400 µg (in Amerika) als Bolusinjektion etabliert. Die diagnostische Wertigkeit dieses Verfahrens mußte eine Einschränkung erfahren, da bei einem relativ hohen Anteil euthyreoter Patienten die erwartete Mehrsekretion von TSH auf den TRH-Reiz in etwa 12 bis 20% ausblieb (16, 32, 36, 50). Man bezeichnete diese Patienten als non- bzw. low-Responders und prägte für den Befund den Begriff der sub- oder präklinischen Hyperthyreose trotz normaler Schilddrüsenhormonspiegel im Serum.

Oral verabreichtes TRH gleicht einem Depot-Präparat und bewirkt eine wesentlich stärkere und protrahiertere Stimulation von TSH. In vielen Fällen mit fehlendem oder subnormalem TSH-Anstieg im i.v.-TRH-Test konnte mit 40 mg oral verabreichtem TRH eine euthyreote Stoffwechsellaage festgestellt werden (95). Patienten mit pathologischen Befunden zeigten im oralen- und intravenösen TRH-Test übereinstimmende Ergebnisse. Untersuchungen über die Nebenwirkungen im intravenösen und oralem TRH-Test ergaben, daß diese bei intravenöser Injektion in 40-70% der untersuchten Patienten und bei oraler Gabe nur in 2-5% der Fälle beobachtet wurden.

Weiterhin bietet der orale TRH-Test praktische Vorteile durch geringe Fehleranfälligkeit bei zeitlich ungenauer Blutentnahme (zeitliche Variationsbreite 30min, beim i.v.-TRH-Test nur 5min) und die entfallende intravenöse Injektion. Den diagnostischen Vorteilen der oralen Applikationsform steht die lange Testdauer gegenüber, die sich nicht nur störend im Ablauf der poliklinischen Routine auswirkt, sondern auch häufig von den Patienten schlecht toleriert wird. Störanfälligkeiten in Form von gastrointestinalen Resorptionsproblemen werden nicht selten bei oraler TRH-Gabe beobachtet.

Die Erkenntnisse und Erfahrungen über die langjährige Anwendung von intranasal verabreichten Oligopeptiden führten zu der Entwicklung eines intranasalen TRH-Tests. Man erhoffte durch dieses neue Applikationsverfahren die Vorteile des oralen TRH-Tests:

1. protrahierte Stimulation von TSH
2. geringe Nebenwirkungsrate
3. fehlende intravenöse Injektion

mit der kürzeren Testdauer des i.v.-TRH-Testes bei gleicher diagnostischer Aussage kombinieren zu können.

In dieser Arbeit sollte die Anwendung eines intranasalen TRH-Testes an einem Kollektiv gesunder Probanden untersucht werden. Schwerpunktmäßig sollten dabei

- die Kinetik der TSH-Sekretion und
- die Kinetik der Prolaktin-Sekretion

mit Wirkungsdauer, Wirkungsbeginn und Wirkungsspitzen erfaßt werden. Um die Frage von Zuverlässigkeit und diagnostischer Aussagekraft des intranasalen Applikationsverfahrens beantworten zu können, wurden Vergleichsstudien mit intranasaler-, intravenöser- und oraler-TRH-Gabe durchgeführt. Ziel der Untersuchungen war es, die verschiedenen Applikationsformen in ihren laborchemischen Ergebnissen, ihren diagnostischen Bedeutungen und klinischen Anwendungen gegenüberzustellen.

In einem zweiten Teil der Arbeit sollte in einer klinisch-diagnostischen Studie die Präzision des intranasalen TRH-Tests in einer endokrinologischen Ambulanz untersucht werden. Zu prüfen war, ob das für die Diagnosegruppen Euthyreose, Hypothyreose und Hyperthyreose typische Verhalten der TSH-Sekretion auch bei der intranasalen Testversion zutrifft. Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Beurteilung der Verträglichkeit und die Erfassung von Nebenwirkungen der intranasalen Applikationsform.

IV. UNTERSUCHTES PATIENTENKOLLEKTIV

Untersucht wurden 12 anamnestisch und klinisch gesunde Probanden; 6 Frauen und 6 Männer im Alter von 21 – 45 Jahren. Bei keinem der Probanden war eine Schilddrüsen- oder andere endokrinologische Erkrankung bekannt. Bis auf eine Ausnahme (Proband Nr. 9, Versuch C) lag keine TSH- oder Prolaktin-sekretionsbeeinflussende Medikation vor. Proband Nr. 9 nahm schon einige Tage vor der intranasalen Testung mit 2mg TRH Paspertin[®] Tr. (Metoclopramid) ein.

Eine Übersicht über das Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht gibt Tabelle 1

Proband	Geschlecht	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht
1	m	28	173	76
2	m	23	190	84
3	w	32	177	61
4	m	24	174	74
5	m	21	183	60
6	w	45	160	54
7	w	43	156	47
8	w	43	163	61
9	w	26	173	50
10	m	30	186	85
11	w	27	168	60
12	m	27	179	67

Tab. 1: Probandendaten

Es handelte sich um eine offene intraindividuelle Vergleichsstudie.

TRH-Testungen in verschiedenen Applikationsformen und Dosierungen wurden nach Prüfanordnung in einer randomisierten Reihenfolge durchgeführt. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Testungen lag zwischen 7 und 12 Tagen.

Prüfplan:

Test A: 200µg intravenös appliziertes TRH

Test B: 1mg intranasal appliziertes TRH

Test C: 2mg intranasal appliziertes TRH

Test D: 40mg oral appliziertes TRH

Gegenstand der klinisch-diagnostischen Studie war die Durchführung des 2mg intranasalen TRH-Testes an einem größeren Kollektiv. Untersucht wurden 101 Patienten der Poliklinischen Ambulanz des Klinikums Großhadern, Universität München, bei denen ein TRH-Test indiziert war. Getestet wurden 77 Frauen im Alter von 16 bis 77 Jahren (mittleres Alter 41.4 Jahre, $s = 16$ Jahre) und 24 Männer im Alter von 18 bis 73 Jahren (mittleres Alter 43.7 Jahre, $s = 17$ Jahre).

V. MATERIAL UND METHODIK

TRH wurde von den Farbwerken Hoechst AG, Frankfurt/Main, FRG, für die intravenöse (200µg) und intranasale (1mg und 2mg) Testung sowie orales TRH von der Firma Merck AG, Darmstadt, FRG, zur Verfügung gestellt. Zur intranasalen Applikation wurde eine Dosierzerstäuberpumpe mit definiertem und reproduzierbarem Sprühvolumen verwendet.

Die TRH-Testungen erfolgten an nüchternen Probanden nach einer Nahrungskarenz von durchschnittlich 12 Stunden; Versuchsbeginn zwischen 8 und 9 Uhr morgens. Die Blutproben wurden über einen Venenkatheter gewonnen, der über eine intravenöse Infusion mit physiologischer NaCl offen gehalten wurde. Abnahmefehler durch zu starke Venenkompression (62) konnten somit vermieden werden.

Nach Blutabnahme für die Basalwertbestimmungen wurde nach Prüfplan der entsprechende TRH-Test appliziert. Die folgenden Abnahmen zur TSH- und Prolaktin-Bestimmung erfolgten nach einem festgelegten zeitlichen Schema: Bei allen Testungen vor, 15min, 30min, 45min, 60 min und 90 min nach TRH-Applikation; bei den intranasalen zusätzlich nach 120 min und 180min, sowie beim oralen nach 120min, 180 min und 240min. Die Blutproben wurden sofort nach Entnahme 15 min bei 2500 Umdrehungen/min zentrifugiert und die Seren in Eppendorfgläsern bei - 30 Grad Celsius aufbewahrt. Die Messungen aller Serumproben eines Probanden und einer Versuchsanordnung erfolgten in Serie. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die TSH-Spiegel wurden radioimmunologisch mit Kits von Henning, Berlin, gemessen (Normbereich TSH-basal $\leq 4 \mu\text{U/ml}$, TSH 30 min 2-25 $\mu\text{U/ml}$). Die Prolaktinbestimmungen erfolgten radioimmunologisch mit dem Prolaktin-RIA von Serono, Freiburg, FRG (Normbereich bei Frauen 2-16 ng/ml, bei Männern 0-11 ng/ml).

Routinemäßig wurden bei allen Probanden die Basalwerte für das Gesamtthyroxin mit enzymimmunologischer Methode (Normbereich 4.7 bis 10.0 $\mu\text{g/dl}$), Trijodthyronin mit dem T_3 RIA (Normbereich 0.7 bis 2.3 ng/ml) sowie TBG radioimmunologisch bestimmt. Für jeden Probanden wurde zur Dokumentation ein Prüfprotokoll angelegt.

Die in der klinisch-diagnostischen Studie untersuchten Patienten erhielten jeweils 2 Sprühstöße 1%iger wässriger TRH-Lösung. Unmittelbar vorher und 30 min nach Applikation wurde Blut zur radioimmunologischen TSH-Bestimmung entnommen. Die Basalwerte für das Gesamtthyroxin (T_4 gesamt) und Trijodthyronin (T_3) wurden mit handelsüblichen Methoden bestimmt (siehe oben).

VI. ERGEBNISSE

A Intraindividuelle Vergleichsstudie:

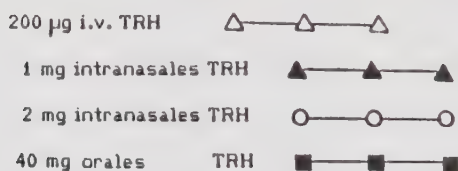
Die Untersuchungen der Schilddrüsenbasalwerte ergaben für alle 12 Probanden normale Werte für Trijodthyronin T_3 , Thyroxin T_4 , Thyreoglobulin TBG und Thyreoidea - stimulierendes Hormon TSH.

Proband	T_3 (ng/ml)	T_4 (µg/dl)	TBG (mg/l)	TSH (µU/ml)
1	1.5	7.2	16.4	< 0.8
2	1.2	4.7	7.8	< 0.8
3	1.0	7.2	18.4	< 0.8
4	1.4	7.0	12.2	0.9
5	1.7	6.8	14.7	1.2
6	1.4	5.6	11.7	1.7
7	1.9	7.6	27.3	1.0
8	1.7	9.6	22.3	< 0.8
9	2.0	7.0	29.2	1.2
10	1.7	5.7	9.5	1.7
11	2.1	9.5	37.5	1.5
12	1.7	5.0	18.3	1.5

Tab. 2: Schilddrüsenbasalwerte der 12 Probanden

Bei der Bestimmung des TBG zeigte sich, daß die weiblichen Probanden Nr. 3, 6, 7, 8, 9, 11, mit dem Mittelwert 24.4mg/l gegenüber den männlichen Probanden mit dem Mittelwert 13.2mg/l einen wesentlich höheren TBG-Spiegel aufwiesen; 4 der 6 weiblichen Probanden nahmen Ovulationshemmer ein.

Die Abbildungen Nr. 3 bis 14 zeigen die Verläufe der TSH-Sekretionen nach den unterschiedlichen TRH-Applikationsverfahren bei den 12 Probanden. In der Darstellung entspricht:



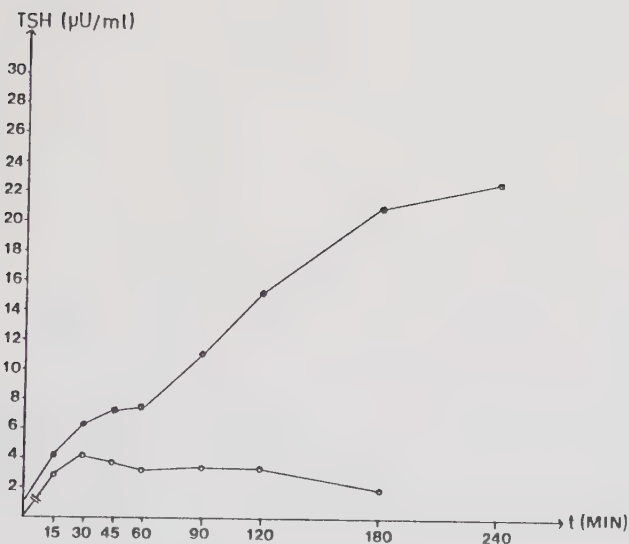


Abbildung 3:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 1.

Proband Nr. 1 zeigte keine TSH-Sekretion auf intravenös und auf 1mg intranasal appliziertes TRH. Beim höher dosierten intranasalen TRH-Test mit 2mg wurde das TSH-Maximum bei 4.2 pU/ml nach 30min erreicht. Beim oralen TRH-Test kam es während der 4-stündigen Versuchsdauer zu einer fortlaufenden Steigerung der TSH-Sekretion. Die bis dahin erreichte Gipfelsekretion betrug 23 pU/ml.

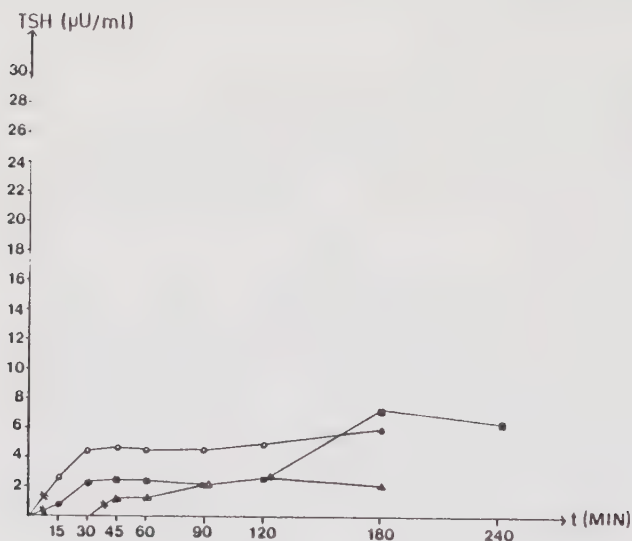


Abbildung 4:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 2

Auch Proband Nr. 2 war mit intravenös zugeführtem TRH nicht TSH-stimulierbar, zeigte jedoch bei intranasal appliziertem TRH eine ausreichende TSH-Sekretion.

Bei der oralen Applikation trat erst verzögert zwischen 30 min und 45 min ein TSH-Anstieg auf; ein Maximum wurde erst nach 180 min beobachtet. Die TSH-Ausschüttung war bei oraler TRH-Gabe am stärksten.

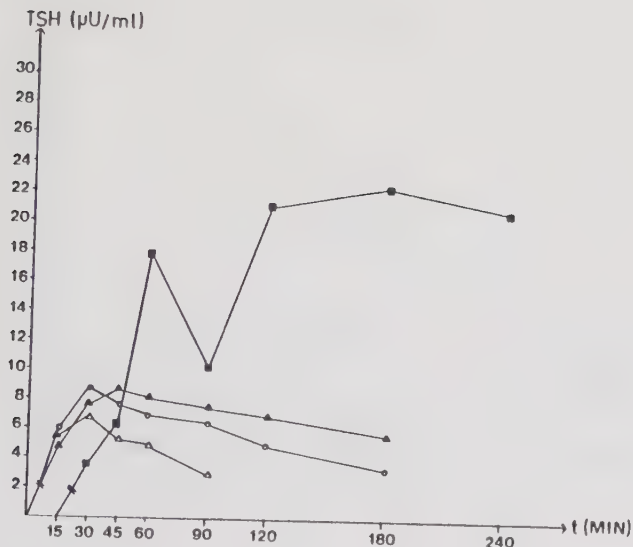


Abbildung 5:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 3

Bei allen 4 Applikationsformen zeigte sich eine gute TSH-Stimulierbarkeit. Der intravenöse und der höher dosierte intranasale TRH-Test erreichten beide ihr TSH-Maximum nach 30min; der niedriger dosierte TRH-Test etwas verzögert nach 45min. Anschließend, im Bereich zwischen 45min und 180min, lag der niedriger dosierte intranasale TRH-Test mit seinen Werten im Abstand von 1.0 bis 2.2 $\mu\text{U/ml}$ TSH immer oberhalb des höher dosierten Tests. Bei oraler TRH-Gabe kam es zu einem intermittierenden Verlauf der TSH-Ausschüttung. Der höchste Stimulationswert wurde auch hier bei oral verabreichtem TRH beobachtet.

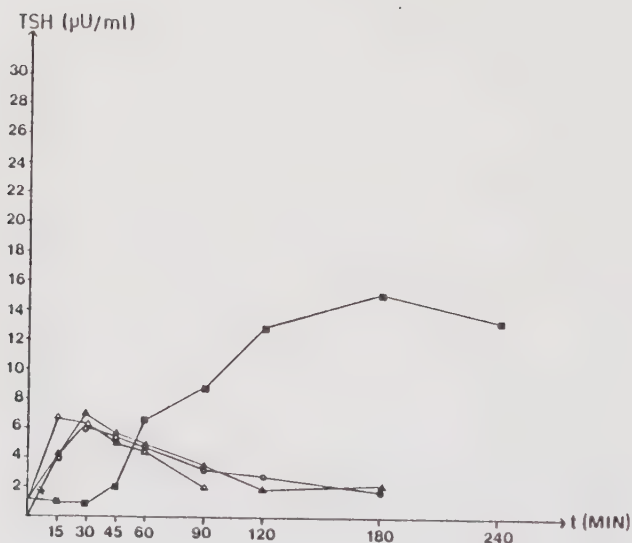


Abbildung 6:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 4

Der intravenöse- und die beiden intranasalen TRH-Testungen führten zu einer prompten TSH-Stimulation mit Spitzen bei 15min bzw. 30min. Im Gegensatz dazu war beim oralen TRH-Test TSH zwischen 30min und 45min stimulierbar. Danach kam es bis zur 180min zu einer fortlaufenden Steigerung der TSH-Sekretion. Das Sekretionsmaximum wurde auch hier bei oraler TRH-Gabe erreicht. Die Kinetiken bei 1mg und 2mg intranasal verabreichtem TRH waren in ihrem Verlauf nahezu vergleichbar.

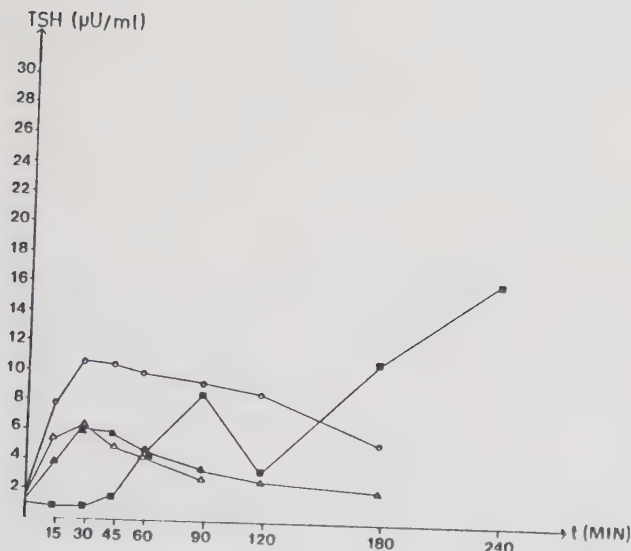


Abbildung 7:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 5

Auch bei Proband Nr. 5 kam es zu einer prompten TSH-Ausschüttung nach intravenöser und intranasaler TRH-Applikation, während bei oraler TRH-Gabe erst zwischen 30min und 45min eine TSH-Sekretionssteigerung zu beobachten war. Nach intermittierendem Sekretionsverlauf führte auch hier die orale TRH-Applikation zur höchsten TSH-Gipfelsekretion. Der höher dosierte intranasale TRH-Test stimulierte im Vergleich zum niedriger dosierten ab der 15.min eine Mehrsekretion von TSH, die zwischen 3.2 und 5.8 pU/ml TSH lag.

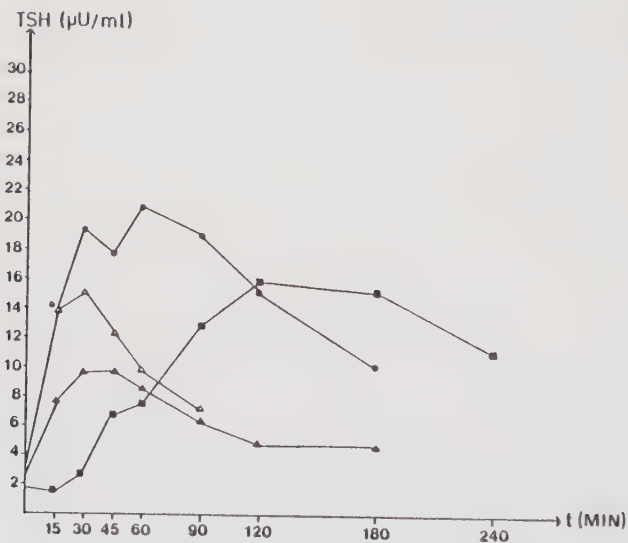


Abbildung 8:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 6

Im Vergleich zu den anderen Testverfahren führte 2mg intranasal verabreichtes TRH zur stärksten TSH-Stimulation. Intravenös - und beide intranasalen TRH-Testungen erreichten ihr TSH-Maximum nach 30min, während oral zugeführtes TRH bis zur 120.min eine Steigerung der TSH-Sekretion verursachte.

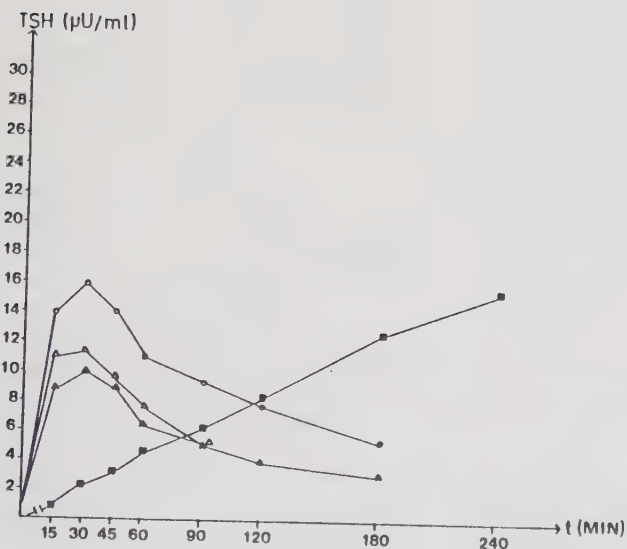


Abbildung 9:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 7

Intravenös sowie beide intranasalen TRH-Testungen führten zu einer prompten TSH-Ausschüttung mit steil ansteigendem Kurvenverlauf innerhalb der ersten 15 min. Das Sekretionsmaximum war bei den 3 Verfahren nach 30 min erreicht. Der anschließende Sekretionsabfall verlief bei den beiden intranasalen Testungen annähernd parallel. Der orale TRH-Test führte bis zum Schluß der Untersuchung zu einer kontinuierlichen Steigerung der TSH-Ausschüttung. Aus der graphischen Darstellung ist nicht ersichtlich, ob das Sekretionsmaximum nach 240 min oder erst später erreicht wurde.

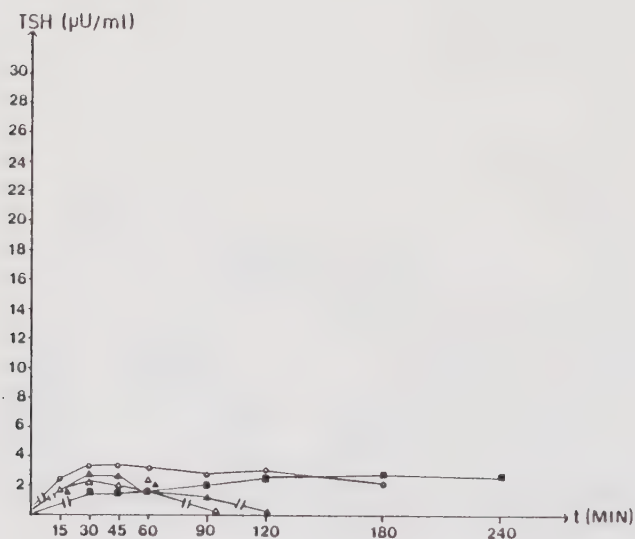


Abbildung 10:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 8

Die TSH-Basalwerte der Probandin Nr. 8 lagen im euthyreoten Normbereich. Bei allen 4 Testverfahren war die Probandin jedoch nur subnormal stimulierbar. Das Δ TSH bei den 4 Applikationsformen betrug beim i.v. TRH-Test 1.5 μ U/ml, bei 1mg intranasalem TRH 1.6 μ U/ml, bei 2mg intranasalem TRH 2,4 μ U/ml und beim oralen TRH-Test 1.6 μ U/ml. Bei der Probandin war keine TSH-supprimierende Medikation bekannt.

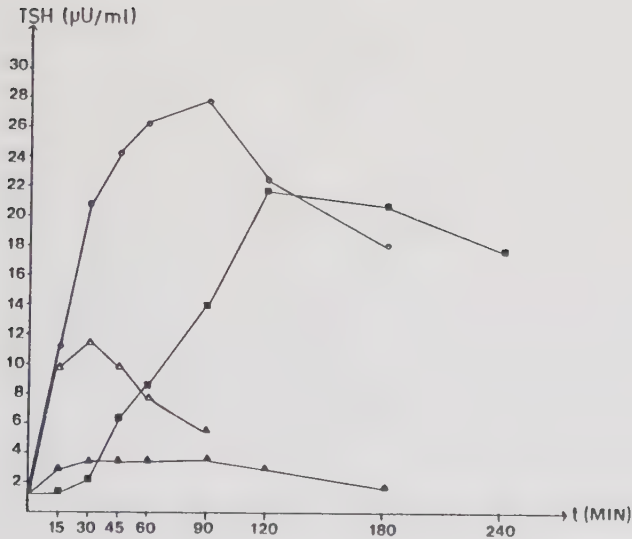


Abbildung 11:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 9

Auffällig war die unterschiedliche TSH-Stimulation bei den beiden intranasalen TRH-Testungen. Während 1mg intranasal appliziertes TRH nur gering mit Δ TSH von 2.5 μ U/ml stimulierte, zeigte die intranasale Testung mit 2mg TRH eine kräftige TSH-Ausschüttung mit Δ TSH von 26.4 μ U/ml, die verglichen mit den Gipfelsekretionswerten bei den anderen Verfahren auch am höchsten war. Die Probandin wurde einige Tage vor der intranasalen Testung mit 2mg TRH wegen gastrointestinaler Beschwerden mit Paspertin (R) Tropfen (Metoclopramid) behandelt. Orale TRH-Gabe führte zu einem TSH-Anstieg zwischen 30 und 45min und einem Maximum von Δ TSH von 20.4 μ U/ml nach 120min.

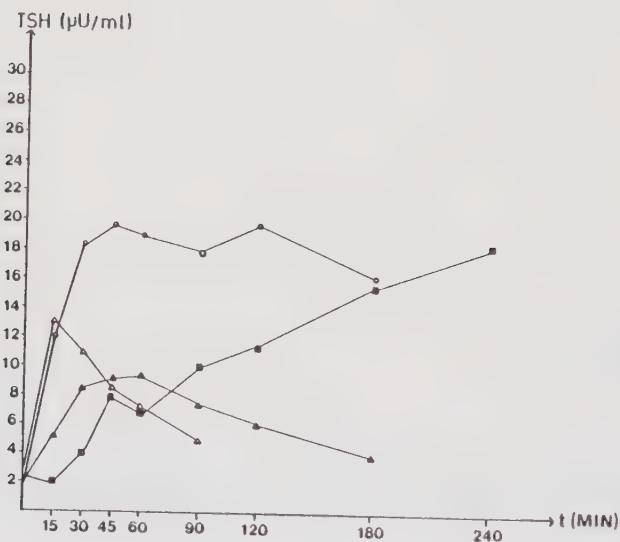


Abbildung 12:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 10

Der Proband Nr. 10 zeigte bei allen 4 TRH-Testungen eine gute TSH-Stimulation. Dabei bewirkte 2mg intranasal appliziertes TRH eine wesentlich kräftigere TSH-Ausschüttung als 1mg intranasal instilliertes TRH und führte im Vergleich mit den drei anderen Testverfahren zu der höchsten Gipfelsekretion. Oral verabreichtes TRH verursachte eine kontinuierlich steigende TSH-Stimulation, die auch am Ende der Untersuchung noch nicht erschöpft war.

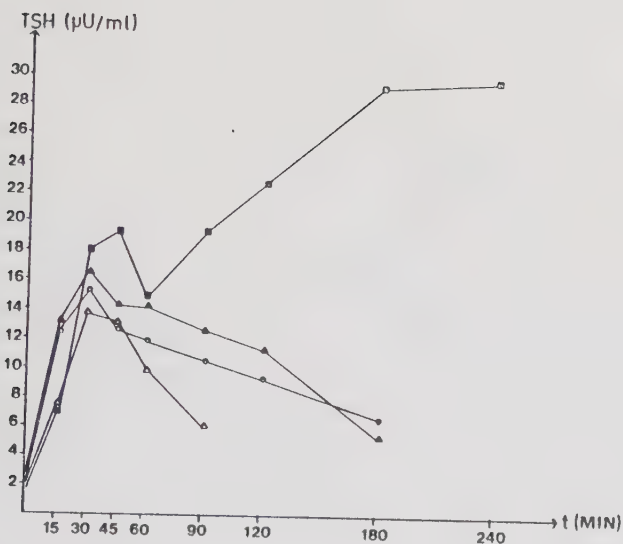


Abbildung 13:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 11

Der Proband Nr. 11 war in allen Testverfahren gut stimulierbar. Auch oral verabreichtes TRH führte hier zu einer schnellen TSH-Liberation nach 15min, wobei es im weiteren Kurvenverlauf bis auf einen leichten TSH-Abfall nach 60min zu einer fortlaufenden TSH-Sekretionssteigerung kam, die auch nach 180min und 240min noch nicht rückläufig war. TSH-Gipfelsekretionswerte wurden hingegen beim intravenösen und bei beiden intranasalen Testverfahren nach 30min erreicht.

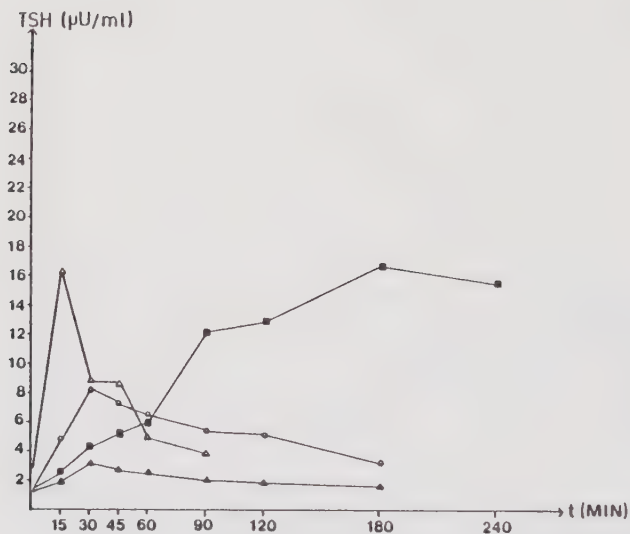
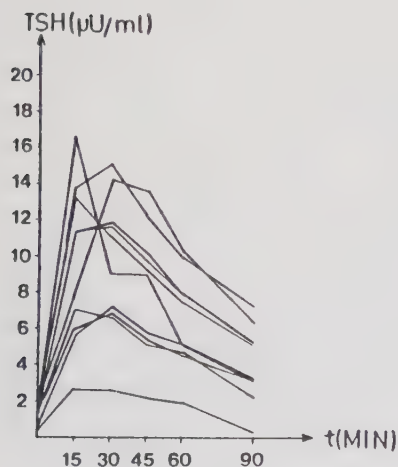


Abbildung 14:
TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 12

Bei dem Proband Nr. 12 konnte bei allen 4 Applikationsverfahren eine gute TSH-Sekretion erzeugt werden. Höher dosiertes intranasal appliziertes TRH führte zu einer kräftigeren TSH-Sekretion als das niedriger dosierte TRH. Das TSH-Maximum wurde bei den intranasalen Testungen nach 30min, beim intravenösen schon nach 15min und beim oralen erst nach 180min erreicht.

TSH-Einzelverläufe



TSH-Medianwertkurve

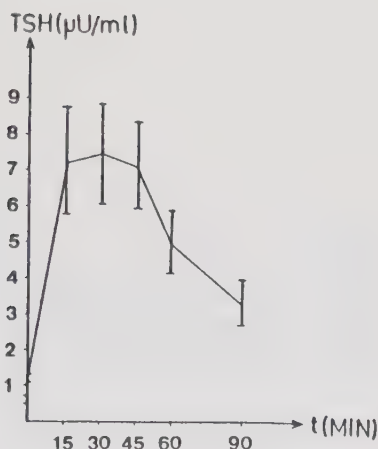


Abbildung 15:
TSH-Kinetiken bei 200µg intravenös appliziertem TRH

Dargestellt sind die Kurvenverläufe der Probanden, die im i.v.-TRH-Test TSH stimuliert werden konnten, sowie die aus den TSH-Einzelverläufen ermittelte Medianwertkurve mit der Standardabweichung des Mittelwerts (SEM). Da zwei Probanden (Nr. 1 und 2) keine TSH-Ausschüttung zeigten, sind in Abbildung 15 nur 10 TSH-Kinetiken abgebildet.

Bereits in den ersten 15min kam es zu einer TSH-Liberation. Die Gipfelsekretion wurde nach 30min mit TSH von 6.4 pU/ml erreicht. Von der 15.min bis zur 45.min wurde annähernd ein Plateau erreicht, das auf der Höhe des Sekretionsmaximums lag. Nach der 45.min kam es zu einem raschen und steilen Sekretionsabfall.

TSH-Einzelverläufe

TSH-Medianwertkurve

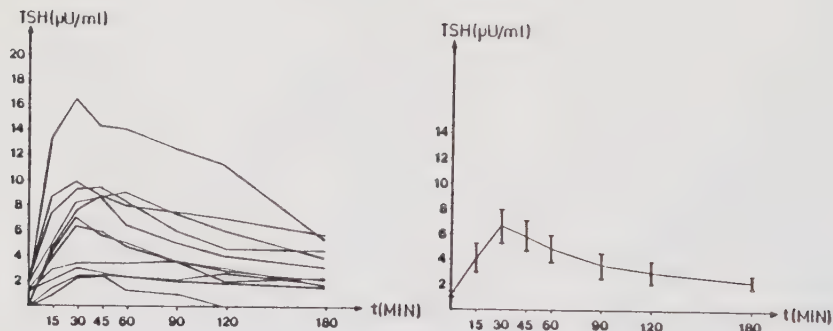


Abbildung 16:
TSH-Kinetiken bei 1mg intranasal appliziertem TRH

Aus der Medianwertkurve ist zu entnehmen, daß das Maximum der TSH-Sekretion nach 30min erreicht war. Im Vergleich zum i.v. TRH-Test zeigte sich jedoch ein protrahierterer Sekretionsabfall. Die Gipfelsekretion bei 30min erreichte mit Δ TSH 6.0 μ U/ml annähernd die Werte des i.v. TRH-Tests mit 6.4 μ U/ml. Proband Nr. 2, der bei intravenöser TRH-Injektion keine TSH-Stimulation zeigte, war bei 1mg intranasal appliziertem TRH gut stimulierbar.

TSH-Einzelverläufe

TSH-Medianwertkurve

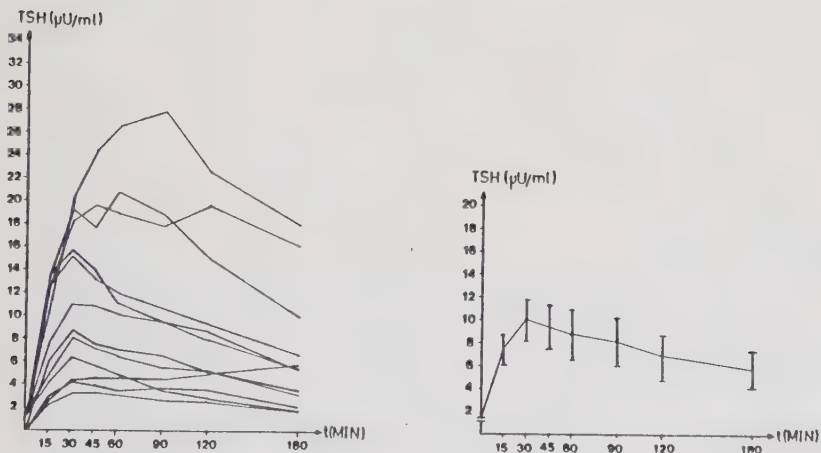


Abbildung 17:

TSH-Kinetiken bei 2mg intranasal appliziertem TRH

Proband Nr. 1, der beim intravenösen- und beim niedriger dosierten intranasalen TRH-Test keine TSH-Ausschüttung zeigte, war mit 2mg intranasalem TRH stimulierbar; jedoch lagen die Stimulationswerte im unteren Bereich. Alle anderen Probanden waren gut stimulierbar.

Das TSH-Maximum mit Δ TSH von 9 μ U/ml lag deutlich höher als beim intravenösen mit 6.4 μ U/ml TSH. Auch bei diesem Applikationsverfahren wurde der Spitzenwert nach 30min erreicht. Die TSH-Werte blieben bis zu 3 Stunden nach Applikation mit $p < 0.001$ signifikant erhöht (Wilcoxon-Paardifferenz-Test). Der Sekretionsabfall betrug in 2 1/2 Stunden nur 2.4 μ U/ml. Insgesamt betrachtet zeigt sich ein protrahierter Verlauf der TSH-Sekretion.

TSH-Einzelverläufe

TSH-Medianwertkurve

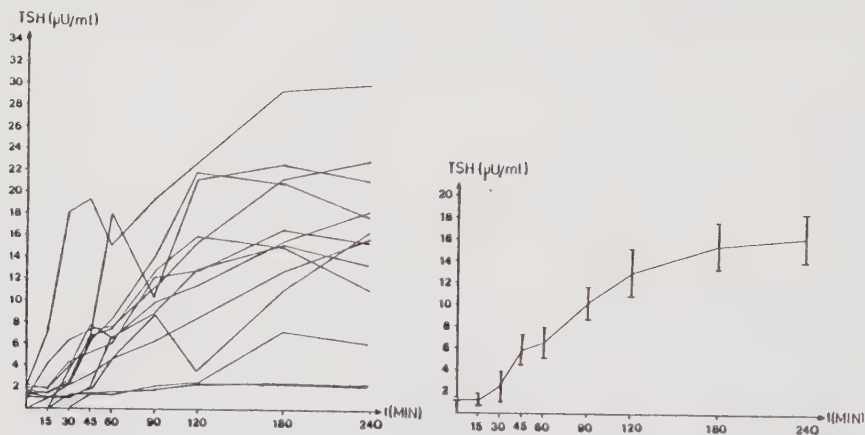


Abbildung 18:
TSH-Kinetiken bei 40 mg oral appliziertem TRH

Alle Probanden waren gut stimulierbar. Bemerkenswert war der rasche TSH-Anstieg schon innerhalb der ersten 30min bei Proband Nr. 11. Teilweise zeigt sich ein intermittierender Sekretionsverlauf.

In der ersten 1/2 Stunde nach TRH-Gabe kam es nur zu einer schwachen TSH-Sekretion, während danach zwischen 30min und 45min ein kräftiger Anstieg und anschließend bis 240min eine kontinuierliche Zunahme der TSH-Sekretion erfolgte. Eine Erschöpfung der TSH-Ausschüttung war bis zum Ende der Untersuchung nach 4 Stunden noch nicht zu verzeichnen. Das bis dahin stimulierte TSH-Maximum war mit Δ TSH von 15.2 μ U/ml, verglichen mit den anderen Testverfahren, die stärkste Gipfelsekretion.

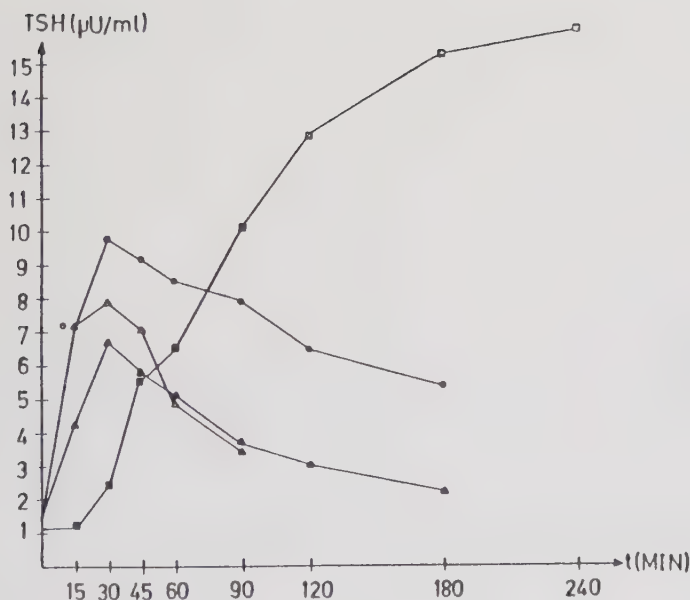


Abbildung 19:
TSH-Medianwertkurve der 4 verschiedenen Applikationsverfahren.

Das Maximum der TSH-Sekretion wurde bei beiden intranasalen sowie bei intravenöser TRH-Applikation nach 30min erreicht, während oral verabreichtes TRH von der 15min bis 30min an bis zum Ende der Untersuchung nach 4 Stunden eine kontinuierliche Steigerung der TSH-Sekretion bewirkte. Die Kurven für die intranasalen Testungen verlaufen annähernd parallel, wobei der 2mg intranasale TRH-Test jedoch eine wesentlich stärkere und protrahiertere TSH-Sekretion erzeugt. Die stärkste Stimulationspotenz muß dem oralen TRH-Test zugeschrieben werden. Die zweithöchsten Gipfelsekretionsraten wurden von dem 2mg-intranasalen TRH-Test erreicht.

Parallel zu den TSH-Bestimmungen wurden bei den 12 Probanden die Messung der Prolaktinsekretionswerte bei den unterschiedlichen TRH-Applikationsverfahren durchgeführt.

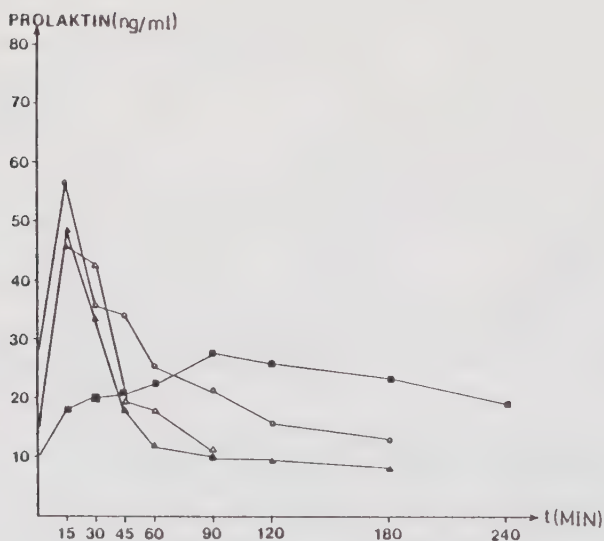


Abbildung 20:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 1

Proband Nr. 1, der weder bei intravenöser, noch bei 1mg intranasaler TRH-Gabe TSH stimuliert werden konnte, zeigte jedoch bei allen Applikationsformen eine Steigerung der Prolaktinliberation. Das Prolaktin-Sekretionsmaximum wurde beim intravenösen und beiden intranasalen TRH-Testungen nach 15min erreicht, während oral verabreichtes TRH ein Maximum nach 90min bewirkte. Intravenös- und 1mg intranasal appliziertes TRH zeigten einen nahezu identischen Sekretionsverlauf. Die höchst stimulierte Prolaktinfreisetzung wurde mit 54ng/ml im 2mg intranasalem TRH-Test erreicht.

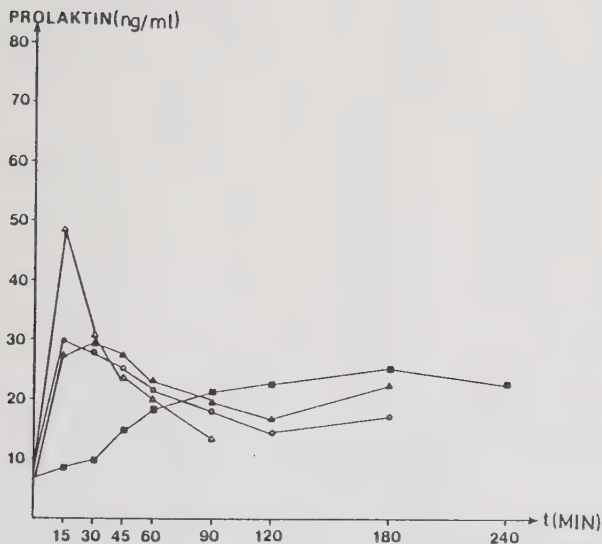


Abbildung 21:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 2

Proband Nr. 2, der auf intravenös verabreichtes TRH keine TSH-Sekretion zeigte, konnte bei allen 4 Testverfahren Prolaktin stimuliert werden. Der i.v.-TRH-Test und der 1mg intranasale TRH-Test führten zu einem Sekretionsmaximum nach 15min, während 2mg intranasal verabreichtes TRH nach 30min und der orale TRH-Test nach 180min ihr Maximum erreichten. Der höchste Prolaktinspiegel wurde mit 48ng/ml nach 15min bei intravenöser TRH-Gabe bestimmt.

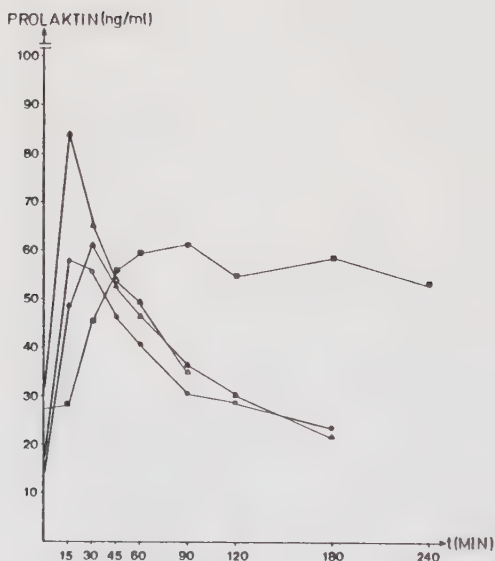


Abbildung 22:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 3

Proband Nr. 3 zeigte bei allen Applikationsformen eine erhebliche Prolaktin-Sekretionssteigerung. Auch hierbei erzeugte der i.v.-TRH-Test mit Abstand die höchste Prolaktin-Sekretion mit 84ng/ml, die schon nach 15min erreicht wurde.

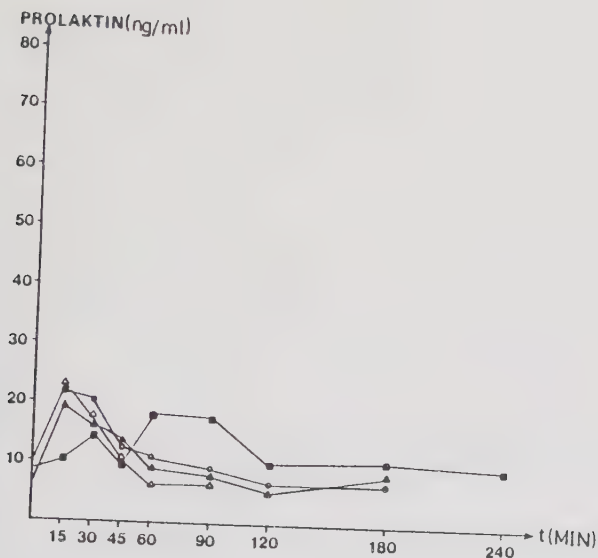


Abbildung 23:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 4

Bei Proband Nr. 4 führten der i.v.- und die beiden intranasalen TRH-Testungen zu einer maximalen Prolaktin-Ausschüttung nach 15 min. Die im TSH-Kurvenverlauf bei oraler Belastung zu beobachtende erheblich stärkere Stimulation im Vergleich zu den anderen Applikationsverfahren, war bei der Prolaktin-Stimulation nicht zu erkennen. Das Sekretionsmaximum nach oraler TRH-Gabe wurde zwischen der 60. und 90. min erreicht. Die höchst stimulierte Sekretion mit 22 ng/ml Prolaktin wurde beim 200 µg intravenös sowie 2 mg intranasal verabreichtem TRH beobachtet.

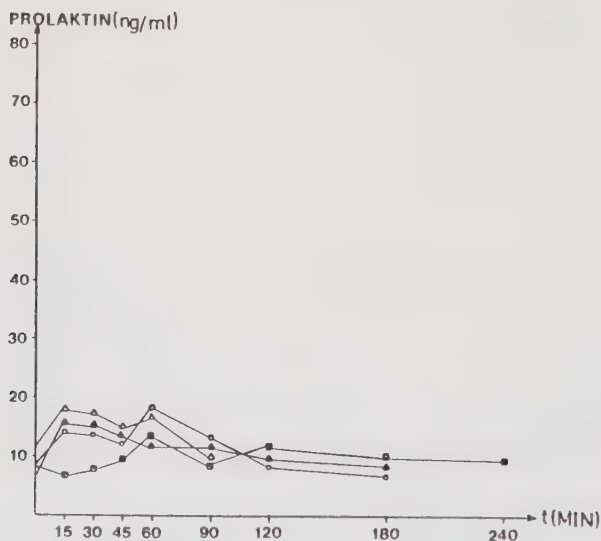


Abbildung 24:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 5

Proband Nr. 5 ließ sich in allen Testverfahren nur gering stimulieren. Die Sekretionssteigerungen betrugen im Mittel 10ng/ml Prolaktin bei allen Applikationsformen.

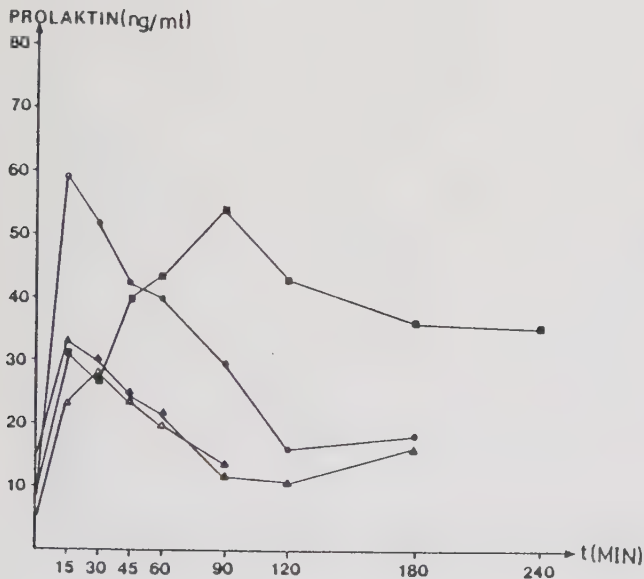


Abbildung 25:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 6

Proband Nr. 6 war in allen Testverfahren gut Prolaktinstimulierbar. Einen fast identischen Sekretionsverlauf zeigten intravenös und 1mg intranasal appliziertes TRH. Der höher dosierte 2mg intranasale und orale TRH-Test führten dagegen zu einer wesentlich kräftigeren Prolaktin-Ausschüttung. Das höchste Sekretionsmaximum aller Testverfahren wurde mit 60ng/ml vom 2mg intranasalem TRH-Test schon nach 15min erreicht.

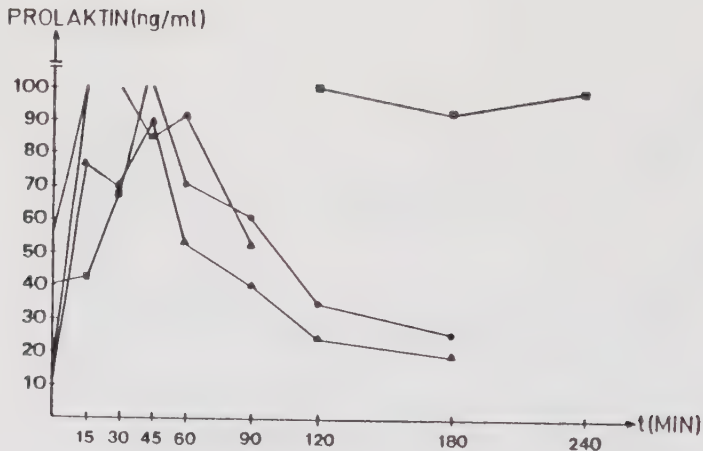


Abbildung 26:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 7

Bei Proband Nr. 7 fielen die hohen basalen Prolaktin-Werte von der intravenösen- mit 57ng/ml- und der oralen TRH-Testung- mit 38,5ng/ml- auf. Bei allen Applikationsverfahren wurde eine sehr starke Steigerung der Prolaktinspiegel erreicht. Nach oraler TRH-Gabe war auch nach 4 Stunden noch keine Verminderung der Prolaktin-Sekretion zu beobachten.

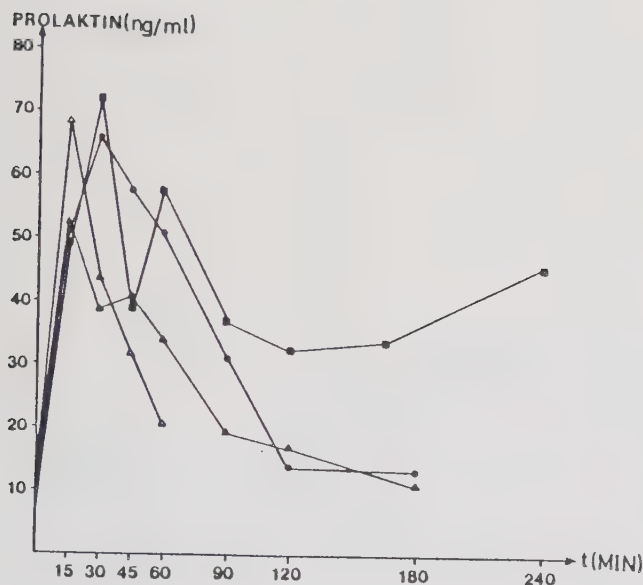


Abbildung 27:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 8

Proband Nr. 8, der bei allen Applikationsverfahren nur schwach TSH-stimulierbar war, zeigte in der Prolaktinantwort in allen Testungen eine sehr starke Reaktion mit einem Δ Prolaktin von 39.2ng/ml bis 61ng/ml. Oral verabreichtes TRH führte zur höchst stimulierten Gipfelsekretion mit 72ng/ml, wobei das Maximum schon nach 30min erreicht wurde. Der Sekretionsverlauf nach oraler TRH-Gabe verlief intermittierend.

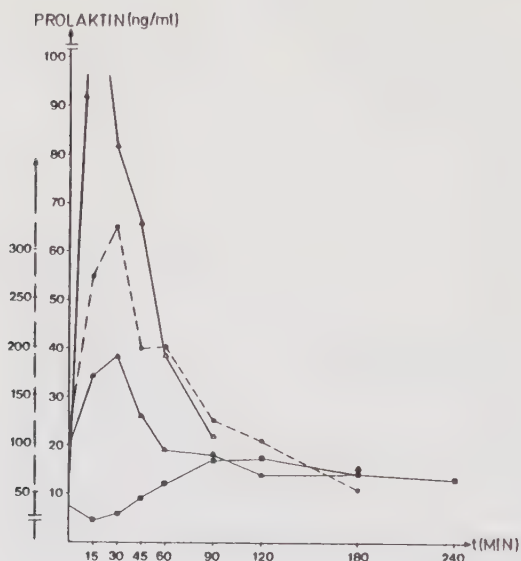


Abbildung 28:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 9

Proband Nr. 9 nahm einige Tage vor der intranasalen Testung mit 2mg TRH wegen gastrointestinaler Beschwerden Paspertin®-Tropfen (Metoclopramid) ein. Die Prolaktinwerte basal und nach Stimulation lagen deshalb oberhalb des Meßbereichs von 100ng/ml. Nach Verdünnung der Serumproben und nochmaliger Bestimmung ergab sich ein Basalwert von 110ng/ml Prolaktin und ein Sekretionsmaximum von 327ng/ml nach 30min (für den 2mg intranasalen TRH-Test gilt in obiger Darstellung die äußere Ordinate). Nur der 3-Stundenwert lag mit 60ng/ml Prolaktin im Meßbereich und zeigte damit eine Verminderung der Prolaktin-Sekretion, die möglicherweise als Ausdruck einer Erschöpfung des Prolaktin-Pools in der Hypophyse gedeutet werden kann.

Der Proband zeigte aber auch ohne Metoclopramid-Medikation eine extreme Prolaktinsekretionssteigerung bei intravenöser TRH-Injektion, dessen Maximum nach 15min zu verzeichnen war. Orale TRH-Gabe führte dagegen nur zu einer geringen Prolaktin-Ausschüttung.

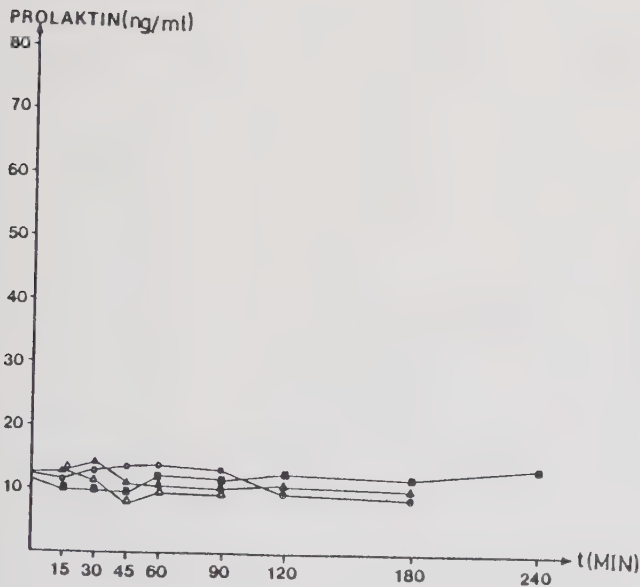


Abbildung 29:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 10

Proband Nr. 10, der bei allen Applikationsverfahren mit einem Δ TSH von 7.5 μ U/ml bis 18.1 μ U/ml gut TSH-stimulierbar war, zeigte in der Prolaktinantwort nur eine geringe Reaktion mit Δ Prolaktin von 0.8 bis 2.4 ng/ml. Der Proband stand unter keinerlei Medikamenteneinnahme; eine endokrinologische Erkrankung war nicht bekannt.

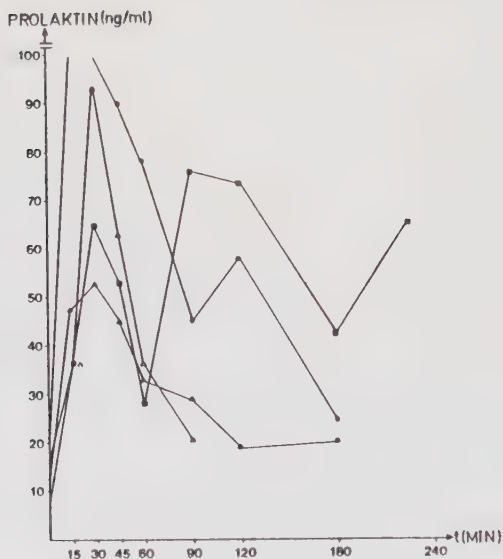


Abbildung 30:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 11

Proband Nr. 11 zeigte bei allen Applikationsverfahren eine sehr starke Prolaktin-Ausschüttung. Beim 2mg intranasalen TRH-Test lag der 15min- und 30min-Wert sogar über 100ng/ml und damit außerhalb des Meßbereichs. Das Sekretionsmaximum wurde ebenfalls vom 2mg intranasalen TRH-Test erreicht. Bei dem höher dosierten intranasalen sowie beim oralen TRH-Test konnte ein intermittierender Sekretionsverlauf beobachtet werden.

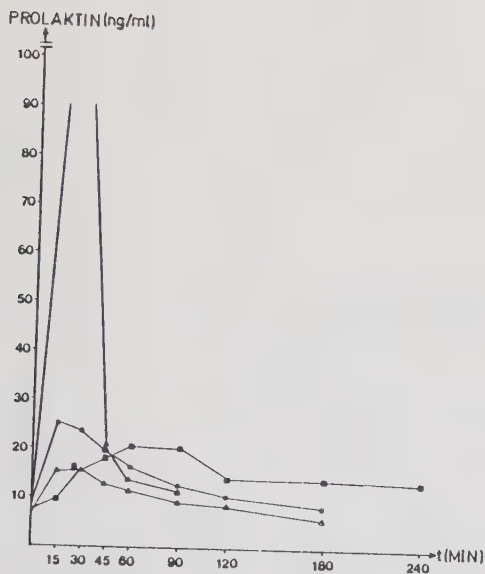


Abbildung 31:
Prolaktinkinetiken bei Proband Nr. 12

Intravenös verabreichtes TRH führte mit einem Δ Prolaktin von mehr als 93 ng/ml mit Abstand zur höchsten Prolaktin-Sekretionssteigerung. Das Maximum wurde zwischen 15 min und 30 min erreicht. Der 2 mg intranasale TRH-Test bewirkte ein Maximum von 25 ng/ml nach 15 min, während 1 mg intranasal und oral verabreichtes TRH eine deutlich geringere Stimulationspotenz zeigten.

In den folgenden Abbildungen sind die Einzelverläufe der Prolaktinsekretion, sowie die aus den Einzelverläufen ermittelten Medianwertkurven dargestellt.

Prolaktin-Einzelverläufe

Prolaktin-Medianwertkurve

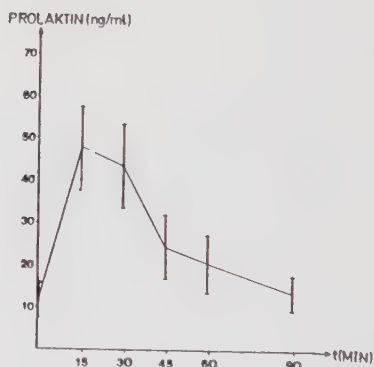
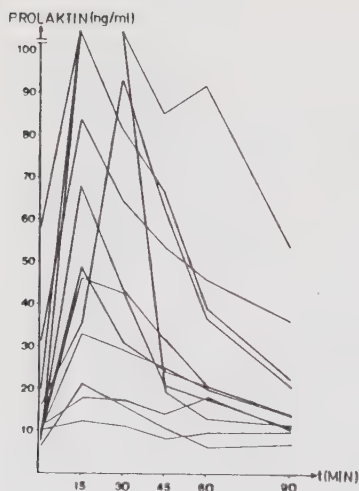
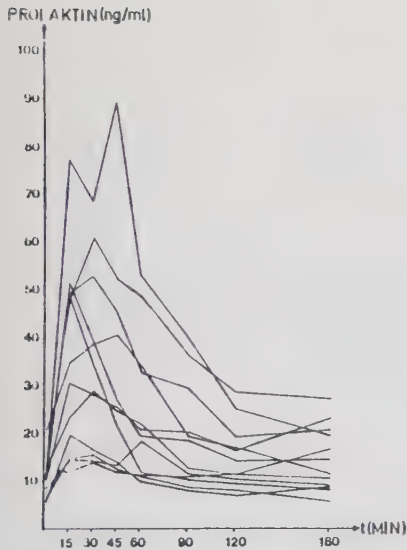


Abbildung 32:
Prolaktinkinetiken bei 200µg appliziertem TRH

Bis auf Proband Nr. 10 waren alle gut stimulierbar. Das Prolaktin-Sekretionsmaximum mit 47ng/ml wurde schon nach 15min erreicht. Der anschließende Sekretionsabfall war zwischen der 30.min und 45.min am ausgeprägtesten und zeigte dann bis zum Ende der Untersuchung einen kontinuierlichen Verlauf, wobei annähernd nach 90min basale Prolaktinspiegel wieder erreicht wurden.

Prolaktin-Einzelverläufe



Prolaktin-Medianwertkurve

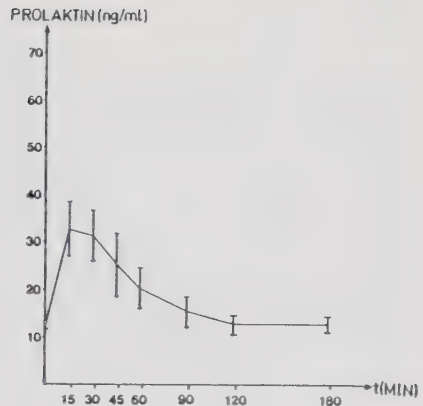


Abbildung 33:
Prolaktinkinetiken bei 1mg intranasal appliziertem TRH

Bis auf Proband Nr. 10 und Nr. 12, bei denen nur ein geringer Anstieg der Prolaktin-Ausschüttung zu verzeichnen war, ließen sich die anderen gut stimulieren. Bei Proband Nr. 7 konnte ein intermittierender Verlauf mit einem leichten Abfall der Prolaktin-Sekretion nach 30min beobachtet werden.

Das Sekretionsmaximum mit 32.5ng/ml Prolaktin wurde nach 15min erreicht. Der anschließende Sekretionsabfall verlief bis zur 2. Stunde kontinuierlich und blieb nach Erreichen der basalen Ausgangswerte bis zum Ende der Untersuchung auf diesem Niveau.

Prolaktin-Einzelverläufe

Prolaktin-Medianwertkurve

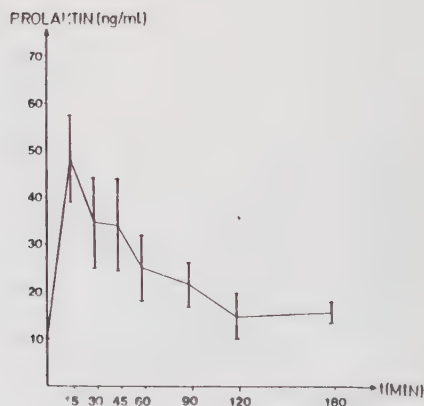
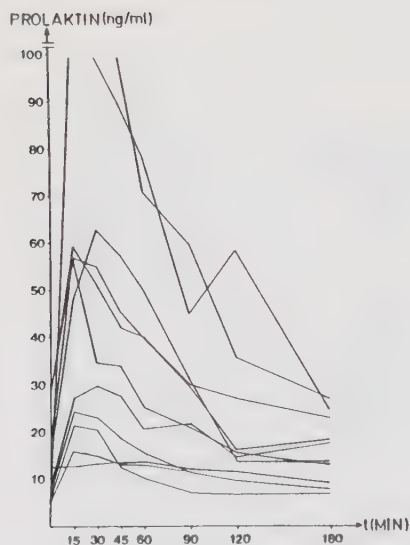


Abbildung 34:
Prolaktinkinetiken bei 2mg intranasal appliziertem TRH

Auch bei diesem Testverfahren war Proband Nr. 10 schlecht stimulierbar. Proband Nr. 9, der wegen einer Metoclopramid-Medikation exzessiv erhöhte Prolaktin-Werte aufwies, ist in der Darstellung nicht berücksichtigt.

Die Medianwertkurve zeigte einen Sekretionsverlauf mit einem raschen Anstieg und Erreichen des Sekretionsmaximums mit 48ng/ml Prolaktin nach 15min. Der anschließende Abfall verlief jedoch verzögert.

Prolaktin-Einzelverläufe

Prolaktin-Medianwertkurve

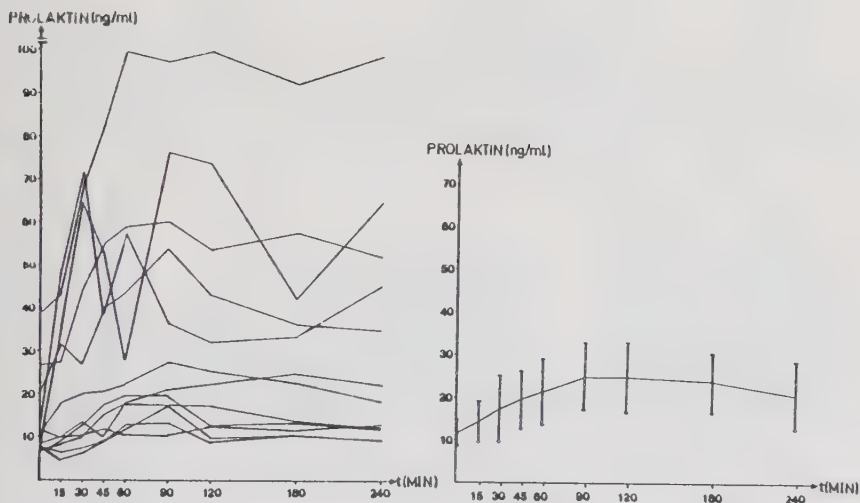


Abbildung 35:
Prolaktinkinetiken bei 40mg oral appliziertem TRH

Bis auf Proband Nr. 10 ließen sich alle gut stimulieren. Auffällig ist ein intermittierender Verlauf der Prolaktinfreisetzung bei Proband Nr. 8, 11 und 12.

Die Medianwertkurve zeigte nur eine mäßige Prolaktin-Stimulation mit einer Gipfelsekretion von 25ng/ml, die erst nach 90min erreicht wurde. Der Sekretionsabfall verlief sehr verzögert; 2 1/2 Stunden nach Erreichen des Maximums betrug der Abfall nur Δ Prolaktin 4ng/ml.

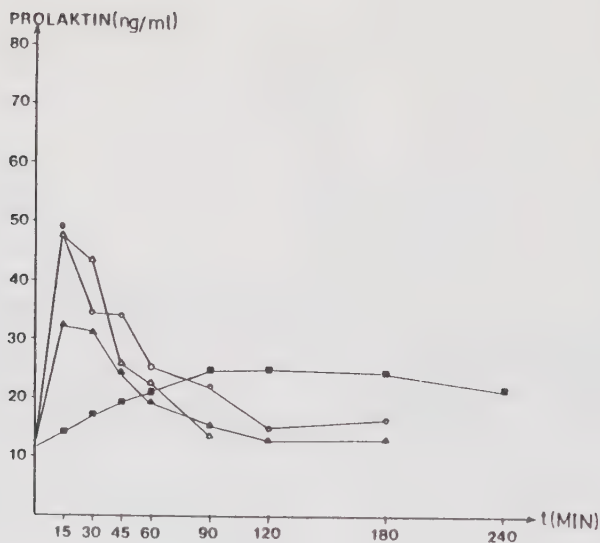
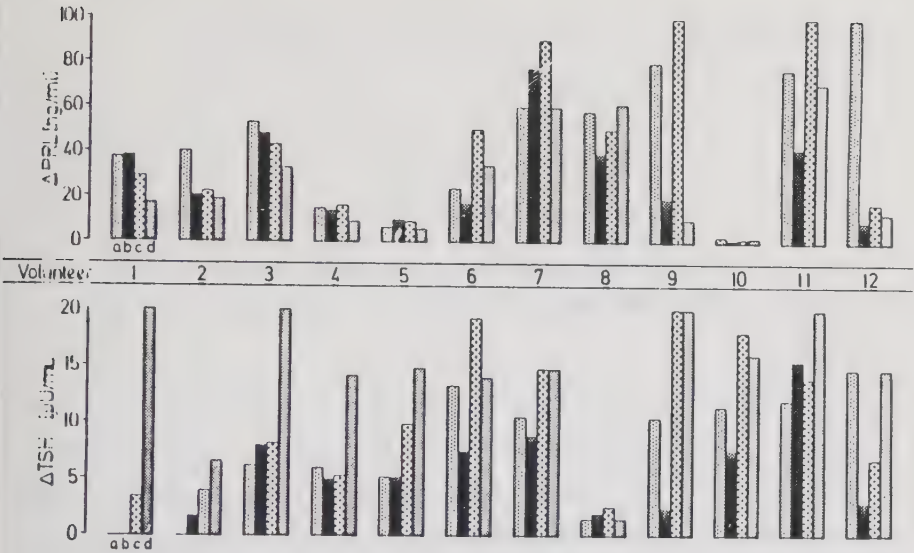


Abbildung 36:
Prolaktin-Medianwertkurven der 4 verschiedenen Applikationsverfahren

Vergleicht man die 4 Kinetiken miteinander, so wurde die stärkste Prolaktin-Sekretion von 200 µg intravenös und 2 mg intranasal verabreichtem TRH erzeugt. Die Gipfelsekretion wurde von beiden Verfahren mit einem raschen Anstieg schon nach 15 min erreicht, jedoch verlief der Sekretionsabfall beim 2 mg intranasalen TRH-Test protrahierter. Oral verabreichtes TRH führte dagegen zu einer verzögerten Prolaktinsekretion, die insgesamt in ihrem Ausmaß auch deutlich geringer als bei den 3 anderen Testapplikationen war. Der Sekretionsverlauf nach 1 mg intranasal verabreichtem TRH verlief gegenüber dem höher dosierten intranasalen TRH-Test fast parallel auf einem niedrigeren Niveau. Das Sekretionsmaximum nach 15 min erreichte mit 32.5 ng/ml Prolaktin einen Wert, der zwischen dem oralen Stimulationsmaximum mit 25 ng/ml und den beiden anderen Verfahren mit 48 ng/ml lag.



a = 200 µg TRH i.v.
 b = 1 mg TRH nasal
 c = 2 mg TRH nasal
 d = 40 mg TRH oral

Abbildung 37:

ΔTSH und ΔProlaktinspiegel der 12 Probanden bei den 4 verschiedenen TRH-Applikationsverfahren.

Die Abbildung veranschaulicht die TSH-stimulierende Potenz im Vergleich zur Prolaktin-Sekretionssteigerung bei den unterschiedlichen Applikationsverfahren für jeden der 12 Probanden.

B. Klinisch-diagnostische Studie

Aufgrund der klinischen Untersuchung und der Ergebnisse des TRH-Testes wurden die Patienten wie folgt klassifiziert:

1. Euthyreose: TRH-Test im Normbereich

2. Hypothyreose: TRH-Test überstimulierbar

3. Hyperthyreose: TRH-Test negativ (nicht stimulierbar)

In 16 Fällen war eine Einteilung nach diesem Schema nicht möglich. Drei Patienten standen unter thyreostatischer Therapie und 13 Patienten unter T_4 -Substitutionstherapie, davon 8 wegen HVL-Insuffizienz nach Hypophysektomie bzw. Radiojodbehandlung und 2 wegen Zustand nach Strumektomie. Wie zu erwarten waren alle 16 Patienten im TRH-Test nicht TSH-stimulierbar.

Von den 101 untersuchten Patienten konnten mit den oben genannten Kriterien 62 Patienten, davon 45 Frauen und 17 Männer als euthyreot klassifiziert werden. Das Gesamtthyroxin dieser Gruppe lag im Mittel mit

T_4 gesamt = $7.07 \mu\text{g/dl}$ ($s = 1.49 \mu\text{g/dl}$) und das Trijodthyronin mit $T_3 = 1.46 \text{ ng/ml}$ ($s = 0.29 \text{ ng/ml}$) im Normbereich. Der basale TSH-Spiegel schwankte zwischen nicht meßbaren Werten < 0.8 und $6.7 \mu\text{U/ml}$; der mittlere TSH-Basal-Spiegel betrug $2.0 \mu\text{U/ml}$ ($s = 1.2 \mu\text{U/ml}$). Von den 62 Patienten hatten 53, d.h. 93.5% der Fälle ein basales TSH unter $4 \mu\text{U/ml}$.

Diesen Zusammenhang veranschaulicht Abbildung 38.

Der TSH-Anstieg mit Werten für Δ TSH im Bereich von 4 bis 22.6 μ U/ml und einem Mittelwert von Δ TSH 11.59 μ U/ml ($s = 5.15$ μ U/ml) entspricht den Kinetiken vom intravenösen TRH-Test. Bei 29 Probanden stellte sich die Diagnose einer blanden Struma.

Neun der 101 untersuchten Patienten konnten als hypothyreot eingestuft werden, davon 8 Frauen und ein Mann. Nur einer der neun Patienten zeigte einen deutlich erniedrigten Wert für Gesamthyroxin mit T_4 gesamt 2,7 μ g/dl. Alle anderen Patienten hatten T_4 Gesamt-Werte im Normalbereich. Der mittlere Gesamthyroxinspiegel lag bei 8.29 μ g/dl ($s = 2.5$ μ g/dl). Im Normalbereich lagen auch alle Trijodthyronin-Bestimmungen mit einem mittleren T_3 -Spiegel von 1.57 ng/ml ($s = 0.27$ ng/ml).

Der basale TSH-Spiegel lag im Bereich zwischen 2.7 und 7.4 μ U/ml; der mittlere TSH-Basalwert mit 4.6 μ U/ml ($s = 1.5$ μ U/ml) über dem Normbereich. Sieben der neun hypothyreoten Patienten hatten damit einen leicht erhöhten basalen TSH-Spiegel. Der TSH-Anstieg erfolgte bei allen neun Patienten überproportional mit einem Δ TSH von 26.4 bis 45.2 μ U/ml, im Mittel 36.5 μ U/ml ($s = 7.5$ μ U/ml). Bei den neun hypothyreoten Patienten handelte es sich in zwei Fällen um Zustände nach Strumektomie, in fünf Fällen um Patienten mit diffuser Struma, in einem Fall um Adipositas per magna, während ein Patient klinisch völlig unauffällig erschien.

Die als hyperthyreot klassifizierten 14 Patienten, davon 9 Frauen und 5 Männer, hatten in über der Hälfte der Fälle deutlich erhöhte Gesamtthyroxin-Spiegel. Mit einem Gesamtthyroxin von $11.87 \mu\text{g/dl}$ ($s = 3.81 \mu\text{g/dl}$) lag auch der Mittelwert deutlich über dem Normbereich. Auch Trijodthyronin mit einem Mittelwert von 2.77ng/ml ($s = 1.17 \text{ng/ml}$) wies einen erhöhten Basalwert auf. Die TSH-Basalwertspiegel lagen bei allen Patienten unter $2.0 \mu\text{U/ml}$, bei 12 Patienten sogar unter $1 \mu\text{U/ml}$. Der TRH-Test war in allen Fällen supprimiert.

Bei den 14 hyperthyreoten Patienten handelte es sich in drei Fällen um ein autonomes Adenom, in einem Fall um eine isolierte T_3 -Hyperthyreose, in einem weiteren Fall um eine Hyperthyreose mit endokriner Ophthalmopathie, in zwei Fällen um Hyperthyreosen mit - und in sieben Fällen um Hyperthyreosen ohne Strumen.

Tabelle 3 dokumentiert die für die Diagnosegruppen Euthyreose, Hyperthyreose und Hypothyreose gefundenen Werte für T_3 , T_4 und TSH. Eine Übersicht über die Ergebnisse des intranasalen TRH-Tests vermittelt Abbildung 38. Aufgrund der Ergebnisse der klinisch-diagnostischen Studie läßt sich ein Diagnoseschema aufstellen, das von den bisherigen nicht abweicht (Abbildung 39). Lediglich neu definiert wurde der Basalbereich für TSH, dessen oberer Grenzwert bei Euthyreose nicht mehr $7 \mu\text{U/ml}$, sondern $4 \mu\text{U/ml}$ beträgt. Die Herabsetzung des Normbereichs für den basalen TSH-Spiegel ist bedingt durch verfeinerte und verbesserte Meßtechnik der Radioimmunassays.

	Hyperthyreot	Euthyreot	Hypothyreot
Fallzahl	14 (9w;5m)	62 (45w;17m)	9 (8w;1m)
$\bar{x}$ T_3 (ng/ml)	2.77	1.46	1.57
$\bar{x}$ T_4 (μ g/dl)	11.87	7.07	5.29
TSH-basal- Bereich (μ U/ml)	< 0.8 - 1.8	< 0.8 - 6.7	2.7 - 7.4
$\bar{x}$ TSH-basal (μ U/ml)	0.9	2.0	4.6
Δ TSH- Bereich (μ U/ml)	0.0 - 0.1	4.0 - 22.6	26.4 - 45.2
$\bar{x}$ Δ TSH (μ U/ml)	0.01	11.59	36.5

Tab elle 3: Schilddrüsenparameter der Diagnosegruppen
Hyper-, Eu- und Hypothyreose

Diagnose	TSH im Serum $\mu\text{E/ml}$		Differenz $\text{TSH}_{\text{max}} - \text{TSH}_{\text{basal}}$
	basal (0' vor Injektion)	max (30' nach Injektion)	
Eu- thyreose	< 4	< 25	> 2 < 25
Hyper- thyreose	< 4	< 4	< 2
primäre Hypo- thyreose	> 4	> 25	> 25

Abbildung 39:
Diagnoseschema

VII. DISKUSSION

Die Untersuchung mit dem Thyreotropin-Releasing-Hormon TRH und die radioimmunologische Bestimmung von TSH vor und nach Stimulation durch TRH hat einen festen Platz in der Schilddrüsendiagnostik eingenommen. Der TRH-Test ist heute die empfindlichste Methode zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion (98, 99).

Seit Einführung des synthetisch hergestellten TRH als Diagnostikum 1975, hat sich die intravenöse Injektion von 200 µg bzw. 400 µg TRH in der Routine am weitesten verbreitet. Die diagnostische Wertigkeit dieser Methode erhielt eine Einschränkung durch den relativ hohen Anteil von 12% bis 20% negativer TRH-Teste bei offenbar Schilddrüsengesunden (16, 32, 36, 50). Darüberhinaus sind in jüngster Zeit vermehrt, außer den bekannten Nebenwirkungen, auch Fälle von Kreislaufkomplikationen berichtet worden, die nur nach intravenöser (28), nicht aber bei oraler TRH-Gabe auftraten. Ein erheblicher Nachteil des oralen TRH-Testes ist allerdings die Tatsache, daß das TSH-Maximum bei oraler TRH-Gabe nicht nach 30 min sondern erst nach 3 Stunden eintritt. Dieser Zeitfaktor ist wohl entscheidend für den selteneren Einsatz des oralen TRH-Testes in der poliklinischen Routine. Die Nebenwirkungsrate bei oraler TRH-Gabe ist mit 0 bis 5% deutlich geringer als bei TRH-Injektion mit 40% bis 70%.

Die Suche nach einer neuen Applikationsform des TRH mit einer Verringerung der Nebenwirkungen, Beibehaltung des vom intravenösen Test gewohnten 30min TSH-Wertes und Erfassung weniger 'low'- und 'non'-Responders führte zu einer neuen Applikationsform von TRH:

Dem intranasalen TRH-Test.

Die vorliegende Studie zeigt, daß TSH durch intranasal oder oral appliziertes TRH mindestens ebenso zuverlässig stimuliert werden kann, wie durch intravenös injiziertes TRH. Die aufgezeigten TSH-Verläufe bei den einzelnen Versuchspersonen bei intranasaler TRH-Applikation sprechen für eine konstante Resorption des TRH über die Schleimhaut, die durch den Sprühstoß nicht nennenswert irritiert wird. Die Ergebnisse der intravenösen TRH-Testungen bestätigen die aus der Literatur bekannten TSH-Sekretionskinetiken mit einer Gipfelsekretion zwischen 15min und 30min.

Die Kinetiken bei oraler TRH-Gabe führten zu einem protrahierten TSH-Anstieg mit einer Maximalstimulation nach 2 bis 3 Stunden. Vereinzelt zeigten sich intermittierende Verläufe der TSH-Sekretion, die wohl auf unklare Resorptionsverhältnisse zurückzuführen sind. Proband Nr. 2 klagt seit Jahren über Verdauungsbeschwerden; anamnestisch ist ein Zwölffingerdarmgeschwür 1979 bekannt.

Die nasale Applikation von 1mg TRH führte zu vergleichbaren TSH-Sekretionsraten wie der intravenöse TRH-Test mit 200µg TRH. Vergleicht man die TSH-Sekretionskinetiken nach intravenöser TRH-Injektion und intranasaler TRH-Gabe, so wird bei beiden Applikationsverfahren das TSH-Maximum nach 30 min erreicht, doch verläuft der anschließende TSH-Abfall beim intranasalen TRH-Test protrahierter über Stunden.

Im Hinblick auf Stimulationstärke- und Kinetik erscheint die Gabe von 2mg TRH intranasal für die klinische Anwendung besonders geeignet. Nur bei einem Probanden (Nr. 1) erfolgte keine TSH-Stimulation im 1mg-intranasalen TRH-Test, während bei der höheren Dosierung von 2mg TRH intranasal alle Probanden TSH-stimulierbar waren. Mit unserer Testung konnte gezeigt werden, daß die Dosierung von 2mg intranasalem TRH bezüglich der Gipfelsekretionsraten und der prolongierten Stimulation wirksamer als 1mg TRH ist. Das Maximum der TSH-Ausschüttung betrug 10.18 µU/ml bei der Dosierung von 2mg TRH und 5.31 µU/ml bei 1mg TRH und wurde bei beiden Dosierungen nach 30min erreicht, blieb jedoch bei der Dosierung von 2mg bis zu 3 Stunden mit $p < 0.001$ signifikant erhöht. Blutproben für die TSH-Bestimmung können somit zu demselben Zeitpunkt wie für den intravenösen TRH-Test entnommen werden. Darüberhinaus ergibt sich für den Zeitpunkt der Blutentnahme bei intranasaler Applikation eine größere Variationstoleranz, während bei intravenöser Applikation exakt zwischen 20min und 30min nach Injektion abgenommen werden muß. Im Ablauf der klinischen Routine ist die zeitlich nicht zu eng bemessene Spannbreite der Blutentnahme sicherlich ein hervorzuhebender Aspekt.

Der Vergleich der TSH-Sekretionswerte bei intravenöser TRH-Gabe von 200µg TRH und intranasaler Instillation von 2mg TRH (Abbildung 19) läßt eindeutig eine stimulationspotentere Wirkung bei nasal resorbiertem TRH erkennen. Darüberhinaus führte die Applikation von 2mg TRH intranasal bei zwei Probanden (Nr. 1 und 2) mit negativem i.v. TRH-Test zu einem deutlichen Anstieg der TSH-Sekretion.

Betreffend der Prolaktin-Stimulation waren beide Probanden in allen Testverfahren stimulierbar. Mit Hilfe des 2mg-intranasalen-TRH-Tests sowie dem oralen TRH-Test mit 40mg TRH konnte die euthyreote Stoffwechsellage der beiden Probanden bestätigt werden.

Im Hinblick auf die Erfassung von low- und non-Responders im i.v.-TRH-Test ist der intranasale TRH-Test in der Dosierung von 2mg TRH dem oralen TRH-Test gleichwertig und reduziert in der Ausschlußdiagnostik der Hyperthyreose die Zahl falsch negativer Resultate. Definitionsgemäß schließt der positive TRH-Test die Hyperthyreose mit Sicherheit aus.

Erwähnenswert sind noch die TSH-Kinetiken des Probanden Nr. 8, der in allen vier Testverfahren einen subnormalen TSH-Anstieg zeigte. Es handelt sich um eine 43-jährige gesunde Frau, die bei der klinischen Untersuchung völlig unauffällig war und bei der keine Schilddrüsen- oder anderweitige Medikation vorlag. Die Prolaktinwerte konnten bei der Probandin in allen vier Testungen gut stimuliert werden.

Abbildung Nr. 36 zeigt die Medianwertkurven der Prolaktinfreisetzung nach den unterschiedlichen TRH-Applikationsverfahren. Aus der Darstellung ist ersichtlich, daß die Prolaktinsekretion nach intravenöser und intranasaler TRH-Belastung schneller erfolgte und die Prolaktinkonzentrationen höher lagen als nach oraler Belastung. Gipfelsekretionsraten von Prolaktin wurden bei intravenöser und intranasaler TRH-Gabe schon nach 15min erreicht, während bei oraler TRH-Verabreichung ein Maximum nach 90min zu verzeichnen war.

Vergleicht man die Medianwerte der maximalen Prolaktinsekretionsraten der vier Testverfahren miteinander, so zeichnet sich auch hier eine stimulationspotentere Wirkung des intranasalen TRH-Testes mit der Dosierung von 2mg TRH ab. Neben der höchsten Gipfelsekretion mit 52.7ng/ml Prolaktin führt die Gabe von 2mg intranasalem TRH auch zu einer prolongierteren Prolaktin-Ausschüttung. Orales TRH zeigt verglichen mit seiner Stimulationspotenz für TSH nur geringe Anstiege der Prolaktinwerte mit einer Maximalsekretion von 24.5ng/ml Prolaktin. Die dargestellten Einzelverläufe der Prolaktinsekretion nach oraler TRH-Gabe lassen auch hier bei einigen Probanden einen intermittierenden Verlauf erkennen. Extrem hohe Prolaktin-Basalwerte wurden bei Proband Nr. 9 vor dem 2mg intranasalen TRH-Test beobachtet. Die Werte lagen mit 110ng/ml Prolaktin exzessiv über dem Normbereich erhöht. Nach Stimulation mit 2mg TRH intranasal betrug die Maximalsekretion 327ng/ml Prolaktin. Wie anamnestisch zu eruieren war, klagte der Proband seit Tagen über gastrointestinale Beschwerden, die mit Paspertin[®]-Tropfen therapiert wurden. Wie aus früheren Veröffentlichungen bekannt, führt oral verabreichtes Metoclopramid über die Wirkung einer Dopaminblockade zu einer signifikanten Erhöhung der Prolaktinsekretion (24, 47, 49). Darüberhinaus kann der L-Dopa-Antagonist Metoclopramid eine TSH-Ausschüttung ähnlich der TRH-Stimulation hervorrufen (72).

Vergleicht man die TSH-Kinetiken bei Proband Nr. 9 (Abbildung 11), so fällt auch hier eine sehr starke TSH-Stimulation zum Zeitpunkt der Metoclopramid-Medikation (Test C) auf.

Kein signifikanter Prolaktinanstieg war in allen Testungen bei Proband Nr. 10 zu verzeichnen. Es handelt sich um einen gesunden jungen Mann, bei dem keine Prolaktinsekretionsbeeinflussende Medikation vorlag. Seine Basalwerte für Prolaktin lagen mit 10.5 bis 12.9 ng/ml Prolaktin, im Mittel 11.9 ng/ml, im Normbereich. Gründe für die ausbleibende Prolaktinliberation nach TRH-Gabe konnten nicht eruiert werden.

Die lokale Verträglichkeit der Nasallösung war gut. Die in die Nase eingespritzte 1%ige wässrige TRH-Lösung führte bei keinem Probanden zu einer Schleimhautreizung. Eine Behinderung der Resorption etwa durch eine Rhinitis (Proband Nr. 5) konnten wir in unseren Versuchen nicht erkennen.

Nebenwirkungen wurden von allen 12 Probanden nach intravenöser Injektion mit 200 µg TRH angegeben, während beim intranasalen TRH-Test mit der Dosierung von 1 mg bei 5 Probanden und mit der Dosierung von 2 mg bei 8 Probanden Nebenwirkungen auftraten. Im oralen TRH-Test mit 40 mg TRH klagten 5 Probanden über Nebenwirkungen. Im Vordergrund der Beschwerden standen Harndrang und gastrointestinale Symptome wie Brechreiz und Übelkeit, gefolgt von aufsteigenden Hitzeempfindungen und Schwindelgefühl. Häufigstes Symptom nach intravenöser TRH-Injektion war ein starker Harndrang, der in 6 Fällen angegeben wurde, während bei den drei anderen Testverfahren jeweils 1 Proband über Harndrang klagte.

Leichte gastrointestinale Beschwerden traten bei allen vier Testverfahren auf, die jedoch nicht zuletzt durch lange Nahrungskarenz von durchschnittlich 12 Stunden bedingt waren.

Beim oralen und intranasalen TRH-Test dominierten leichte gastrointestinale Beschwerden, die allgemein als Unwohlsein beschrieben wurden, neben Schwindelgefühlen. Insgesamt jedoch wurden die Nebenwirkungen nach intravenöser TRH-Injektion stärker empfunden als nach intranasaler und oraler TRH-Gabe.

Eine heftige Reaktion mit einer ausgeprägten Kreislaufsymptomatik auf intravenös injiziertes TRH zeigte Proband Nr. 10. Kurz nach Injektion klagte der Patient über Übelkeit und Brechreiz. Nach 15min und wiederholt nach 30min kam es zu subjektiv stark empfundenen Schwindelerscheinungen mit Schwarzwerden vor den Augen und Erblassen. Der Proband erholte sich in Kopftieflage innerhalb weniger Minuten ohne Medikation. Bei dem Probanden war anamnestisch keine Orthostasebereitschaft bekannt. Weder nach intranasaler noch nach oraler TRH-Gabe wurden ähnliche Nebenwirkungen beobachtet.

Über das gleichzeitige Auftreten von mehreren Nebenwirkungen klagten 3 Probanden im i.v.-TRH-Test, wobei die Kombination von aufsteigender Hitze, Harndrang und Schwindel angegeben wurde. Einer dieser Probanden berichtete auch über mehrere Nebenwirkungen bei beiden intranasalen TRH-Testungen, während beim oralen TRH-Test keine Beschwerden auftraten. Insgesamt zeigte der orale Test von allen Testverfahren die wenigsten Nebenwirkungen.

Die Dauer der Nebenwirkungen wurde im Mittel zwischen 5min und 10min angegeben. Während beim intravenösen und intranasalen TRH-Test die Nebenwirkungen in Sekunden bis wenigen Minuten nach Applikation auftraten, beobachteten wir bei oraler Gabe eine verzögerte Reaktion, die im Durchschnitt nach 1/2 bis 1 Stunde auftrat.

In der klinisch-diagnostischen Studie über intranasal appliziertes TRH in der Dosierung von 2mg TRH wurden von insgesamt 101 untersuchten Patienten, bei denen der Test durchgeführt wurde, nur von 7 Patienten Nebenwirkungen angegeben. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen liegt mit 7% deutlich unter der beobachteten Nebenwirkungsrate der 12 Probanden mit 66%. Dabei ist zu beachten, daß es sich bei allen Probanden um medizinisch geschultes Personal handelte und die Probanden bei jeder Testung gezielt nach Nebenwirkungen gefragt wurden. Darüberhinaus erschienen die Patienten im Gegensatz zu den Probanden nicht generell nüchtern zur Testung und hielten auch keine Nahrungskarenz von 12 Stunden ein.

Im Vordergrund der Patientenbeschwerden stand auch hier neben Hitzegefühlen, die von 4 Patienten angegeben wurden, eine gastrointestinale Symptomatik, die von 3 Patienten als Übelkeit empfunden wurde. Eine Patientin klagte über ein ausgeprägtes Kloßgefühl, eine weitere über starkes Herzklopfen während der Testung. Eine Patientin bekam kurz nach Applikation Kopfschmerzen.

Die Kombination von aufsteigender Hitze mit Harndrang bzw. geringer Atembeklemmung wurde von 2 Patienten beschrieben. Die Nebenwirkungen traten in Sekunden bis Minuten nach TRH-Applikation auf und waren nach maximal 10min. wieder abgeklungen. Insgesamt wurden die Beschwerden nach intranasaler TRH-Applikation von den 7 Patienten als gering bezeichnet und teilweise erst nach Befragen angegeben.

Bei gleicher diagnostischer Aussagekraft, Präzision und Zuverlässigkeit wie der intravenöse TRH-Test zeigt die intranasale Applikationsform eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate, die in unserem Patientengut 7% betrug. Nebenwirkungen, wie sie nach intravenöser TRH-Injektion in 40% bis 70% der Fälle auftraten, wurden nach intranasaler TRH-Gabe seltener und auch in deutlich abgeschwächter Erscheinungsform beobachtet.

In unseren Versuchen konnte gezeigt werden, daß intranasal appliziertes TRH konstant resorbiert wird und zu einer signifikanten TSH-Freisetzung führt. Das Maximum der TSH-Sekretion wird im Vergleich zum stimulationspotenten oralen TRH-Test jedoch schon frühzeitig nach 30min erreicht, so daß die zweite Blutentnahme, wie vom intravenösen TRH-Test gewohnt, nach 30min erfolgen kann. Vergleichbare Ergebnisse brachte auch eine zwischenzeitlich durchgeführte Untersuchung des nasalen TRH-Stimulationstests an 53 unausgewählten Patienten einer Schilddrüsenambulanz (102). Resorptionsprobleme wie beim oralen TRH-Test wurden bei intranasaler TRH-Instillation nicht beobachtet. Compliance-Schwierigkeiten traten bei intranasaler TRH-Gabe nicht auf.

Die Gültigkeit des für die Diagnosegruppen Euthyreose, Hypothyreose und Hyperthyreose typischen Verhaltens der TSH-Serum-Konzentration nach intravenöser TRH-Injektion konnte in der klinisch-diagnostischen Studie auch für 2mg intranasal appliziertes TRH gezeigt werden (Abb. 38, 39, Tab. 3).

Von den 62 euthyreoten Patienten hatten nur 5 Patienten einen erhöhten Wert für das basale TSH. In jedem Fall lag jedoch der stimulierte Wert deutlich höher als der Basalwert, so daß praktisch keine großen Differenzen zwischen dem 30min TSH-Wert und dem Δ TSH bestehen (Abb. 38). Dieser wichtige Befund mag für das intravenöse Applikationsverfahren keine Vorteile bringen, jedoch entfällt beim intranasalen TRH-Test die basale Blutentnahme, so daß nur noch eine einzige venöse Punktion erforderlich ist. Eine zusätzliche Bestimmung des basalen TSH-Spiegels wäre lediglich bei der selten vorkommenden primären Hypothyreose erforderlich.

Die Durchführung des intranasalen TRH-Testes in der vereinfachten Form mit der Bestimmung des 30min-TSH-Wertes wirkt sich auch günstig im täglichen Routineablauf aus. Neben den geringen Nebenwirkungen bietet die intranasale Applikationsform gerade hier praktische Vorteile.

Das Ausmaß des TSH-Anstiegs bei euthyreoten Patienten ist mit Werten zwischen 4.0 bis 22.6 μ U/ml den Ergebnissen des intravenösen TRH-Stimulationstests vergleichbar. Die diagnostischen Kriterien für die Bewertung des intranasalen TRH-Tests unterscheiden sich somit nicht von dem 1972 erarbeiteten Diagnoseschema für den 400 μ g-intravenösen-TRH-Test.

Zusammenfassend kann aufgrund der gezeigten Ergebnisse die klinische Anwendung des intranasalen TRH-Tests mit 2mg TRH empfohlen und propagiert werden. Nach unseren Erfahrungen ist der intranasale TRH-Test von größter praktischer Bedeutung im Bereich der Schilddrüsendiagnostik.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Arbeit war die Untersuchung der Zuverlässigkeit, Präzision und diagnostischen Aussagekraft einer neuen Version des TRH-Testes:

Die intranasale Applikation von TRH.

Schwerpunktmäßig sollten dabei vergleichbare TRH-Stimulationen durchgeführt und die TSH- und Prolaktinkinetiken von intranasal (1mg und 2mg), intravenös (200 µg) und oral (40mg) verabreichtem TRH erfaßt - und die Anwendung des 2mg intranasalen TRH-Testes an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.

Die an 12 gesunden euthyreoten Probanden durchgeführten TRH-Testungen zeigen, daß intranasal appliziertes TRH konstant resorbiert wird und zu einer signifikanten TSH-Freisetzung führt. Das TSH-Sekretionsmaximum wird beim intranasalen TRH-Test nach 30min erreicht; der anschließende Abfall verläuft jedoch protrahierter und bleibt bei der Dosierung von 2mg intranasal bis zu 3 Stunden mit $p < 0.001$ signifikant erhöht. Im Hinblick auf Stimulationsstärke und Kinetik ist die Gabe von 2mg intranasalem TRH wirksamer als 1mg und führt auch in einem Teil der Fälle von non-Respondern im intravenösen TRH-Test zu einem deutlichen Anstieg der TSH-Sekretion. Das Ausmaß des TSH-Anstiegs beim 2mg intranasalen TRH-Test erreicht vergleichbare Ergebnisse wie beim intravenösen-TRH-Test. Die Art der Nebenwirkungen im 2mg intranasalen TRH-Test entsprechen den nach intravenöser TRH-Injektion, jedoch ist die Häufigkeit geringer und die Nebenwirkungen treten in deutlich abgeschwächter Form auf.

Die klinische Anwendung des 2mg intranasalen TRH-Testes an einem größeren Patientenkollektiv zeigt, daß die intranasale Zubereitungsform mit derselben Zuverlässigkeit wie intravenös injiziertes TRH eingesetzt werden kann. Das für die Diagnosegruppen Euthyreose, Hypothyreose und Hyperthyreose typische Verhalten der TSH-Serumkonzentrationen nach intravenöser TRH-Injektion bestätigte sich auch für 2mg intranasal appliziertes TRH. Neben den geringen Nebenwirkungen, die in 7% der untersuchten Fälle auftraten, bietet die intranasale Applikationsform bei gleicher diagnostischer Aussagekraft den Vorteil einer einfacheren und praktikableren Anwendung.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson, M.S., Bowers, C.Y., Kastin, A.J., Schalch, D.S., Schally, A.V., Snyder, P.J., Utiger, R.D., Wilber, J.F., Wise, A.J.:
Synthetic thyrotropin-releasing hormone.
A potent stimulator of thyrotropin secretion in man.
N.Engl. J. Med. 285 (1971) 1279
2. Azizi, F., Vagenakis, A.G., Portnay, G.J., Rapoport, B., Ingbar, S.H., Braverman, L.E.:
Pituitary-thyroid responsiveness to intramuscular thyrotropin releasing-hormone based on analyses of serum thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin concentrations.
N.Engl. J. Med. 292 (1975) 273
3. Bangerter, S., Weiss, S., Staub, J.J., Burgi, H., König, M.P., Studer, H.:
Effekt von peroral verabreichtem TRH auf die Radiojodaufnahme der Schilddrüse.
Schweiz. Med. Wochenschr. 101 (1971) 1269
4. Baugh, C.M., Krumdieck, C.L., Hershman, J.M., Pitman jr., J.A.:
Synthesis and biological activity of Thyrotropin - releasing hormone
Endocrinology 87 (1970) 1015
5. Bierwirth, R., Hackenberg, K., Reinwein, D.:
Kritische Untersuchungen zum TRH-Test:
Ursachen für seinen negativen Ausfall.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1979) 1052
6. Boiler, J., Enzmann, F., Folkers, K., Bowers, C.Y., Schally, A.V.:
The identity of chemical and hormonal properties of TRH and pyroglutamyl-histidyl-proline-amide.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 37 (169) 705
7. Bowers, C.Y., Friesen, H.G., Hwang, P., Guyda, H.J., Folkers, K.:
Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-proline-amin.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 45 (1971) 1033
8. Bowers, C.Y., Schally, A.V., Enzmann, F., Boler, J., Folkers, K.:
Porcine Thyrotropin Releasing Hormone 1s (Pyro) Glu-His-Pro (NH)
Endocrinology 86 (1970) 1143
9. Bremner, W.J., Abreu, R., Stockigt, J.R., de Kretser, D.M., Burger, H.G.:
Pituitary-Thyroid Response to 4-hour Constant Infusions of Thyrotropin Releasing Hormone in Man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1977) 981

10. Burger, H.G., Patel, Y.C.:
Thyrotropin releasing hormone-TSH.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 6 (1977) 83
11. Burgus, R., Dunn, T.P., Desiderio, D., Guillemin, R., Fontaine, M.M.:
Structure moleculaire du facteur hypothalamique TRF d'origine:
mise en evidence par spectometrie de masse de la sequence PCA-His-Pro-NH.
Compt. Rend. Acad. Sci. Paris 269 (1969) 1870
12. Burgus, R., Dunn, T.P., Desiderio, D., Wardt, D.N., Vale, W.,
Guillemin, R.:
Characterization of ovine hypothalamic hypophysiotropic
TSH-releasing factor.
Nature 226 (1970) 321
13. Chan, V., Wang, C., Yeung, R.T.T.:
Thyrotropin: alpha- and beta-Subunits of Thyrotropin, and Prolactin
Responses to Four-Hour Constant Infusions of Thyrotropin-Releasing
Hormone in Normal Subjects and Patients with Pituitary-Thyroid Disorders.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49 (1979) 127
14. Chopra, I.J., Chopra, U., Vaderlann, W.P.:
Comparison of serum prolactin and thyrotropin responses to
thyrotropin-releasing hormone in patients with Graves ophthalmopathy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 (1974) 683
15. Edmonds, M., Molitch, M., Pierce, J., Odell, W.D.:
Secretion of alpha- and beta-subunits of TSH by the anterior
pituitary.
Clin. Endocrinol. 4 (1975) 525
16. Emrich, D., Bähre, M.:
Autonomy in euthyroid goitre:
Maladaptation to iodine deficiency.
Clin. Endocrinol. 8 (1978) 257
17. Faden, A.J., Jacobs, Th.P., Holoday, J.W.:
Thyrotropin-Releasing Hormone
Improves Neurological Survival After Spinal Trauma In Cats
N. Engl. J. Med. 305 (1981) 1063
18. Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C.:
Plasma growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone
in patients with active acromegaly.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973) 1259

19. Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Androsi, B., Spada, A., Travalgini, P., Tarachi, S.:
Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 (1973) 595
20. Fleischer, N., Burgus, R., Vale, W., Dunn, T., Guillemin, R.:
Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31 (1970) 109
21. Fleischer, N., Burgus, R., Vale, W., Dunn, T., Guillemin, R.:
Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man.
Clin. Endocrinol. 31 (1970) 169
22. Folkers, K., Enzmann, F., Boiler, J.:
Discovery of a modification of the synthetic tripeptide-sequence of the Thyrotropin releasing hormone having activity
Biochem. Biophys. Res. Comm. 37 (1969) 123
23. Folkers, K., Johannsson, N.G., Hooper, F., Currie, B., Sievertsson, H., Chang, J.K., Bowers, C.Y.:
Chemie und Biosynthese der freisetzenden und hemmenden Hypothalamus-Neurohormone
Angew. Chemie 85 (1973) 271
24. Frohmann, L.A., Stachura, M.E.:
Neuropharmacologic control of neuroendocrine function in man.
Metabolism 24 (1975) 211
25. Gillessen, D., Felix, A.M., Lergier, W., Studer, R.O.:
Synthese des Thyreotropin-releasing-Hormons (TRH) (Schaf) und verwandter Peptide
Helv. Clin. Acta 53 (1970) 63
26. Glogger, C., Henderkott, U., Bottermann, P.:
Wertigkeit des oralen TRH-Stimulations-Tests in der Schilddrüsen-Diagnostik
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 85 (1979) 1049
27. Gonzales-Barcena, D., Kastin, A.J., Schalch, D.S., Torres-Zamora, M., Perez-Pastan, E., Kato, A., Schally, A.V.:
Responses to Thyrotropin-Releasing Hormone in Patients with Renal Failure and after Infusion in Normal Men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973) 117
28. Gräßendorf, M., Blittersdorf, R.v., Hüfner, M.:
Schwere Nebenwirkungen des TRH-Testes, in:
Schilddrüse 1981, 418, Herausg.:
Scriba, P.C., Rudorff, K.-H., Weinheimer, B.,
Thieme, Stuttgart 1982

29. Gual, C., Kastin, A.J., Schally, A.V.:
Clinical Experience with Hypothalamic Releasing Hormones
Part 1. Thyrotropin-Releasing Hormone
Rec. Progr. Horm. Res. 28 (1972) 173
30. Guillemin, R.:
Hypothalamic control of the secretion of adenohipophysial hormones, in:
Advances in Metabolic Disorders, Bd.V., Herausg.: Levine, R., Luft, R.
Academic Press, New York 1971
31. Guillemin, R., Yamazaki, E., Jutisz, M., Sakiz, E.:
Presence of a substance in hypothalamus extract which stimulates
the secretion of TSH
Compt. Rend. Acad. Sci. 255 (1962) 1018
32. Haigler Jr., E.D., Hershman, J.M., Pittman Jr., J.A.:
Response to Orally Administered Synthetic Thyrotropin-Releasing
Hormone in Man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972) 631
33. Hall, R., Amos, J., Garry, R., Buxton, R.L.:
Thyroid-stimulating Hormone Response to Synthetic Thyrotropin
Releasing Hormone in Man
Brit. Med. J. 2 (1970) 274
34. Hershman, J.M.:
Clinical Application of Thyrotropin-Releasing Hormone
N. Engl. J. Med. 16 (1974) 886
35. Hershman, J.M., Pitman, J.A.:
Response to Synthetic Thyrotropin-Releasing Hormone in Man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31 (1970) 457
36. Hesck, R.D., Emrich, D., v.z. Mühlen, A., Breuel, H.-P.:
Der Aussagewert der radioimmunochemischen Bestimmung von
Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die
Schilddrüsendiagnostik in der Praxis
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 805
37. Hoenle, R.:
Der orale TRH-TSH-Test bei 'Low-Responders' und 'Non-Responders'
im i.v. TRH-TSH-Test
Diag. u. Intensivth. 5 (1980) 21
38. Horster, F.A., Wildmeister, W.:
Klinische Bedeutung des synthetischen TRH
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 175
39. Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H.:
A radioimmunoassay for human prolactin
Proc. nat. Acad. Sci. 68 (1971) 1902

40. Irie, M., Tsushima, T.:
Increase of serum growth hormone concentration following
thyrotropin-releasing hormone injection in patients with
acromegaly or gigantism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972) 97
41. Jackson, J.M.D.:
Thyrotropin-Releasing Hormone
N. Engl. J. Med. 306 (1982) 145
42. Jackson, J.M.D., Reichlin, S.:
Distribution and biosynthesis of TRH in the nervous system,
in: Central nervous system effects of hypothalamic hormones
and other peptides,
Herausg.: Colln, R., Barbeau, A., Ducharme, J.R., Rochefort, J.-G.
Raven Press (1979) 3, New York
43. Jacobs, L.S., Snyder, P.J., Utiger, R.D., Daughaday, W.:
Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973) 1069
44. Jacobs, L.S., Snyder, P.J., Wilder, J.F., Utiger, R.D.,
Daughaday, W.H.:
Increased serum prolactin after administration of synthetic
thyrotropin-releasing hormone (TRH) in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 (1971) 996
45. Joseph, K.:
Statische, dynamische und quantifizierte Schilddrüsenszintigraphie
Nuklearmed. 2 (1979) 83
46. Jüngst, D., Schineis, E., Vogt, W., Büll, U., Mann, K., Karl, H.J.:
Parameters of thyroid function in thyroid autonomy
J. Mol. Med. 4 (1980) 103
47. Judd, S.J., Lazarus, L., Smythe, G.:
Prolaktin Secretion by Metoclopramide in Man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 (1976) 313
48. Kaplan, S.J., Grumbach, M.M., Priesen, H.G., Costom, P.H.:
Thyrotropin-releasing factor (TRF) effect on secretion of human
pituitary prolactin and thyrotropin in children and in idiopathic
hypopituitary dwarfism:
Further evidence for hypophysiotropic hormone deficiency
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1973) 825
49. Kauppila, A., Ylikorkala, O.:
Effects of oral and intravenous TRH and Metoclopramide on
PRL and TSH secretion in women
Clin. Endocrinol. 17 (1982) 617

50. Kirkegaard, C., Faber, J., Friis, T., Birk-Lauridsen, U., Rogowski, P., Siersbaeck-Nielsen, K.:
Intravenous and peroral TRH Stimulation in sporadic atoxic goitre
Acta Endocrinol. 85 (1977) 508
51. Kourides, J.A., Re, R.N., Weintraub, B.D., Ridgway, E.C., Maloof, F.:
Metabolic clearance and secretion rates of subunits of human thyrotropin
J. Clin. Invest. 59 (1977) 508
52. Krieger, D.T., Condon, E.M.:
Cyproheptadine treatment of Nelson's Syndrome:
Restoration of plasma ACTH circadian periodicity and reversal
of response to TRF
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 (1978) 349
53. Lawton, N.F., Corcoran, J.M., Ekins, R.P., Ellis, S.M.,
Millar, J.G., B. Nabarro, J.D.N., Piyasena, R.D., Sönksen, P.H.,
Sufi, S., Tompkins, C., Wikramanayake, R., Williams, E.S.:
The effects of Thyrotrophin-Releasing hormone in man
J. Endocrinol. 51 No. 2 (1971) XXIV
54. Lawton, N.F., Ellis, S.M., Sufi, S.:
The triiodothyronine and thyroxine response to thyrotrophin-releasing
hormone in the assessment of the pituitary-thyroid axis
Clin. Endocrinol. 2 (1973) 57
55. Lemarchand-Beraud, Th., Rappoport, G., Magrini, G., Berthier, C.,
Reymond, M.:
Influence of different physiological conditions on the gonadotropins
and thyrotropin responses to LHRH and TRH
Horm. Metab. Res. 5 (1974) 170
56. Lewis, U.J., Singh, R.N.P., Seavey, B.K.:
Human prolactin: Isolation and some properties
Biochem. Biophys. Res. Comm. 44 (1971) 1169
57. Lipson, A., Nickoloff, E.L., Hsiung Hsu, T., Kasecamp, W.R.,
Drew, H.M., Shakir, R., Wagner Jr. H.N.:
A Study of Age-Dependent Changes in Thyroid Function Tests in Adults
J. Nucl. Med. 20 (1979) 1124
58. McLeod, R.M.:
Influence of norepinephrine and catecholamine-depleting agents
on the synthesis and release of prolactin and growth hormone
Endocrinology 85 (1969) 916
59. Meites, J.:
Hypothalamic control of prolactin secretion, in:
Lactogenic hormones,
Herausg. Wolstenholme, G.E.W., Knight, J.
Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1972

60. Mongioi, A., Aliffi, A., Vicari, E., Coniglione, F., Scapagnini, U., D'Agata, R.:
Down-Regulation of Prolactin Secretion in Men during Continuous Thyrotropin-Releasing Hormone Infusion: Evidence for Induction of Pituitary Desensitization by Continuous TRH Administration
J. Clin. Endocrinol. Metab. 56 (1983) 904
61. v.z. Mühlen, A., Emrich, D., Hesch, R.D., Köbberling, J.:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Thyreotrophin-Inkretion beim Menschen
Acta Endocrinol. 68 (1971) 669
62. Müller, J., Zavada, M., Safarik, K.:
Einfluß der Venenkompression bei der Blutentnahme auf die Ergebnisse der in vitro-Teste der Schilddrüsenfunktion
Nucl.-Med. XVII/2 (1979) 82
63. Nair, R.M.G., Barrett, J.F., Bowers, C.Y., Schally, A.V.:
Structure of porcine thyreotropin-releasing hormone
Biochemistry 9 (1979) 1103
64. Nakagawa, K:
Thyrotropin Response to Repeated Injection of Thyrotropin Releasing Hormone
Horm. Metab. Res. 7 (1975) 217
65. Nedvidkova, J., Felt, V.:
Serum Levels of Thyrotropin, Prolactin, Growth Hormone, Triiodothyronine and Thyroxine after Oral Administration of Thyrotropin Releasing Hormone in Hypothyroid and Hyperthyroid Patients
Endokrinologie 68 (1976) 175
66. Noel, G.L., Dimond, R.C., Wartofsky, L., Earll, J.M., Frantz, A.G.:
Studies of Prolactin and TSH Secretion by Continuous Infusion of Small Amounts of Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 39 (1974) 6
67. Ormston, B.J., Cryer, R.J., Garry, R., Besser, G.M., Hall, R.:
Thyrotropin-releasing hormone as a thyroid function test
Lancet II (1971) 10
68. Pickardt, C.R., Erhardt, F., Grüner, J., Horn, K., Scriba, P.C.:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma
Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen
Klin. Wschr. 50 (1972) 1134
69. Pickardt, C.R., Geiger, W., Fahibusch, R., Scriba, P.C.:
Stimulation der TSH-Inkretion durch TRH-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern
Klin. Wschr. 50 (1972) 42

70. Pittman, J.A.:
Thyrotropin-releasing hormone, in:
Advances in Intern Med.,
Herausg.: Stollerman, G.H., Year Book
Medical Publishers 19 (1974) 303
71. Platzer, R., Wimpfheimer, C., Bürgli, H.:
Use of a single TSH-measurement after oral thyrotropin releasing hormone:
an economical and highly sensitive thyroid screening test
Acta Endocrinol. 100 (1982) 369
72. Pourman, M., Shale, D.J., Weightman, D.R., Hall, R.:
Dopamine, a physiological regulator of TSH secretion in man
Ann. endocrinol. 39 (1978), Suppl. 27 A
73. del Pozo, E.:
Prolaktin
Sandorama 3 (1979)
74. Rabello, M.M., Snyder, P.J., Utiger, R.D.:
Effects on the Pituitary-Thyroid Axis and Prolactin Secretion of
Single and Repetitive Oral Doses of Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 39 (1974) 571
75. Reichlin, S., Martin, J.B., Jackson, J.M.D.:
Regulation of thyroid-stimulating-hormone (TSH) secretion, in:
The endocrine hypothalamus
Herausg.: Jeffcoate, S.L., Hutchinson, J.S.M.
New York, Academic Press (1978) 229
76. Reinwein, D.,
Physiologie der Schilddrüse und ihrer Hormone, in:
Die Krankheiten der Schilddrüse,
Herausg.: Oberdisse, K., Klein, E., Reinwein, D.
Thieme, Stuttgart 1980
77. Retiene, K., Schulz, F., Röthig, U., Kimbel, U., Bangel, S.,
Althoff, P., Barthelt, K.M., Schöffling, K.:
Experimentelle und klinische Befunde bei der Anwendung von
synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon beim Menschen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77 (1971) 646
78. Sanchez-Franco, F., Garcia, M.D., Cacicedo, L.:
Influence of sex phase of the menstrual cycle on thyrotropin (TSH)
response to thyrotropin-releasing hormone (TRH)
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 37 (1973) 736
79. Sawin, C.T., Hershman, J.M.:
The TSH Response to Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in
Young Adult Men:
Intra- Individual Variation and Relation to Basal Serum TSH and
Thyroid Hormones
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 42 (1976) 809

80. Schally, A.V., Arimura, A., Bowers, C.Y.:
Purification of hypothalamic releasing hormones of human origin.
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 31 (1970) 291
81. Schally, A.V., Redding, T.W., Bowers, C.Y., Barrett, J.F.:
Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing hormone
J. biol. Chem. 244 (1969) 4077
82. Shome, B., Parlow, A.F.:
Human pituitary prolactin (hPRL):
The entire linear amino acid sequence
J. Clin. Endocrinol. 45 (1977) 1112
83. Schreiber, V., Rüback, M., Eckertova, M., Jirgel, V., Koci, J.,
Franc, Z., Kementova, V.:
Isolation of a hypothalamic peptide with TRH
(thyrotropin releasing factor) activity in vitro
Experientia 18 (1962) 388
84. Snyder, P.J., Utiger, R.D.:
Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone
by small quantities of thyroid hormones
J. Clin. Invest. 51 (1972) 2077
85. Snyder, P.J., Utiger, R.D.:
Response to Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) in Normal Man
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 34 (1972) 380
86. Snyder, P.J., Utiger, R.D.:
Thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in normal
females over forty
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 34 (1972) 1096
87. Staub, J.J., Birkhäuser, M., Girard, J., Genssenjäger, E.:
Oral TRH for Evaluation of Patients with impaired Response
to intravenous TRH
Lancet (1979) 209
88. Staub, J.J., Girard, J., Genssenjäger, E.:
Entwicklung eines einfachen oralen Kurztests mit dem
TSH-Releasing-Hormon (TRH) und dessen Anwendung in der
Schilddrüsendiagnostik
Schweiz. Med. Wochenschr. 106 (1976) 1839
89. Staub, J.J., Girard, J., Genssenjäger, E., Müller, J.:
Oral TRH as a simple diagnostic test for thyroid investigation
with special regard to patients with low response
Europ. J. Clin. Invest. 6 (1976) 317

90. Staub, J.J., Weiss, S., Kohler, H., Burgi, H., König, M.P., Studer, H.:
Effekt von peroral verabreichtem << TSH releasing hormone >> (TRH)
auf die Thyroxinkonz. des Blutes
Schweiz. Med. Wochenschr. 101 (1971) 1295
91. Tashjian jr., A.H., Barowsky, N.J., Jensen, D.K.:
Thyrotropin releasing hormone:
direct evidence for stimulation of prolactin production by
pituitary cells in culture
Biochem. Biophys. Res. Comm. 43 (1971) 516
92. Torjesen, P.A., Haug, E., Sand, T.:
Effect of Thyrotrophin-Releasing Hormone on Serum levels of
Pituitary Hormones in Men and Women
Acta Endocrinol. 73 (1973) 455
93. Vale, W., Burgus, R., Dunn, T.F., Guillemin, R.:
Release of TSH by Oral Administration of Synthetic Peptide
Derivates with TRF Activity
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 30 (1970) 148
94. Vale, W., Rivier, C., Brown, M.:
Regulatory peptides of the hypothalamus
Ann. Rev. Physiol. 39 (1977) 473
95. Vogt, P., Girard, J., Staub, J.J.:
Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), Triiodothyronine (T_3) and
Thyroxine (T_4) Response to Intravenous and Oral Stimulation
with Synthetic Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Young
Healthy Adults
Klin. Wschr. 56 (1978) 31
96. Wartofsky, L., Dimmond, R.C., Noel, G.L., Frantz, A.G., Earll, J.M.:
Effect of Acute Increases in Serum Triiodothyronine on TSH and
Prolactin Responses to TRH and Estimates of Pituitary Stores of
TSH and Prolactin in Normal Subjects and in Patients with
Primary Hypothyroidism
J. Clin. Endocrinol. + Metab. 42 (1976) 443
97. Wenzel, K.W., Meinhold, H., Herpich, M., Adlkofer, F., Schleusener, H.:
TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechtsabhängigem
TSH-Anstieg bei Normalpersonen
Klin. Wschr. 52 (1974) 722
98. Wenzel, K.W.:
Drei Jahre TRH-Test, in: Schilddrüse 1975,
Herausg.: Herrmann, J., Krüskemper, H.L., Weinheimer, B.
Thieme Stuttgart 1977
99. Wenzel, K.W.:
Der TRH-Test zur rationellen und rationalen Schilddrüsendiagnostik
Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979) 229

100. v. Werder, K.:
Prolaktin
Lab. Med. 2 (1978) 82
101. Wilber, J., Uttinger, R., Montoya, E.:
Thyrotropin (TSH) and Prolactin (HPRL) Inhibition by Endogenous
Thyroxine (T_4) and Triiodothyronine (T_3) after Sequential Oral
Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)
J. Clin. Invest. 53 (1974), No 6, 84 a
102. Wildmeister, W., Wildmeister, P.:
Nasaler TRH-Stimulationstest
Münch. med. Wschr. 126 (1984), Nr. 20

LEBENS LAUF

Ich wurde am 28. Mai 1954 als viertes Kind des Transportunternehmers Heinrich Sommerburg und seiner Ehefrau Anna, geb. Wilmsmeier in Bad Salzuflen, Nordrhein-Westfalen, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bad Salzuflen von 1961-1967 wechselte ich zum Aufbauzug mit Realschule in Schötmar über, an dem ich 1971 die Mittlere Reife ablegte. Von 1971 bis zu meinem Abitur 1974 besuchte ich dann das mathematisch-naturwissenschaftliche und neusprachliche Gymnasium in Bad Salzuflen.

Ab Oktober 1974 besuchte ich die Naturwissenschaftliche Akademie Professor Dr. Grübler in Isny/Allgäu, an der ich im September 1976 die staatliche Prüfung als Medizinisch-Technischer Laborassistent ablegte. In diesem Beruf war ich von November 1976 bis Mai 1978 an der Dermatologischen Klinik der TU München tätig.

Im Frühjahr 1978 nahm ich an der Universität Hamburg das Studium der Humanmedizin auf und wechselte nach 2 Semestern 1979 an die Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich im Juni 1984 das Studium mit dem Examen abschloß.

